Pratique dentaire



Analyses de laboratoire en odontostomatologie

René Caquet



ELSEVIER MASSON

Analyses de laboratoire en odontostomatologie

Chez le même éditeur

Dans la même collection

Guide clinique d'odontologie, par R. Zunzarren, 2011, 296 pages.

Guide pratique de chirurgie parodontale, par F. Vigouroux, 2011, 192 pages.

Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne, par Y. Roche, 2010, 750 pages.

***Dans la collection* Techniques dentaires**

Atlas d'anatomie implantaire, par J.-F. Gaudy, B. Cannas, L. Gillot, T. Gorce, 2011, 256 pages.

Orthodontie de l'enfant et du jeune adulte, tome 1, par M.-J., Boileau, 2011, 324 pages.

Traitement parondotaux et lasers en omnipratique dentaire, par G. Rey, P. Missika, 2010, 192 pages.

Bilan préopératoire à visée implantaire, par A. Seban, P. Bonnaud, 2009, 324 pages.

Techniques analgésiques cranio-cervico-faciales, par J.-F. Gaudy, Ch.-D. Arreto, S. Donadieu, 3e édition, 2009, 264 pages.

Orthodontie de l'adulte, par P. Canal, A. Salvadori, 2008, 296 pages.

Greffes osseuses et implants, par A. Seban, 2009, 272 pages.

Implantologie non-enfouie, par G. Aouate, 2008, 288 pages.

Photographie numérique médicale et dentaire, par L. Ben Slama, C. Chossegros, 2008, 206 pages.

L'efficacité en implantologie, par H. Berdugo, 2007, 176 pages.

Réussir les implants dentaires, par E. G. Bartolucci, C. Mangano, 2006, 224 pages.

Autres ouvrages

Odontologie du sujet âgé, spécificités et précautions, par V. Dupuis, A. Léonard, 2010, 192 pages.

Urgences odontologiques, par R. Tolédo-Arenas, V. Descroix, 2010, 176 pages.

Manuel d'analgésie en odonstomatologie, par J.-F. Gaudy, Ch.-D. Arreto, 2005, 224 pages.

Codes de la relation dentiste-patient, par A. Amzalag, 2007, 136 pages.

Parondotologie, par H. F. Wolf, E. M. & K. H. Rateitschak, 2005, 544 pages.

Anatomie dentaire, par A. Lautrou, 1998, 272 pages.

Analyses de laboratoire en odontostomatologie

René Caquet
Professeur honoraire de médecine à l'université Paris-XI

ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2012, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-71487-0

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Note

Les valeurs mentionnées dans ce livre sont généralement exprimées en unités du Système international d'unité (unités SI), adopté en 1960.
Toutefois, les enzymes ne sont pas données en katal (unité peu utilisée) mais en unités internationales (UI) d'activité enzymatique. De même certains dosages d'hormones sont exprimés en Unités faisant référence à un étalon international d'activité biologique.
Les macromolécules comme les protéines sont exprimées en unités de masse. Lorsque les unités SI sont peu retenues par la pratique courante (c'est le cas pour certaines dosages) sont mentionnées les unités de masse et un coefficient de correspondance avec les unités SI.
Dans le système international d'unités, l'abréviation de litre s'écrit « l ». Il est admis cependant d'abréger litre en l'écrivant « L » lorsque le choix de la police d'impression peut amener des confusions si « l » minuscule était retenu.
Cette tolérance est utilisée ici : L, mL, µL sont employés au lieu de l, ml, µl.

This page intentionally left blank

Abréviations

AAN	anticorps antinucléaire
AAP	agent antiplaquettaire
ACC	anticoagulant circulant
ACE	antigène carcino-embryonnaire
ACR	*American College of rhumatology*
ACTH	*adrenocorticotropic hormone*
ADA	Association américaine du diabète
ADH	hormone antidiurétique
AFP	alphafœtoprotéine
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	alanine aminotransférase
aPL	anticorp antiphospholipide
AREB	anémie réfractaire avec excès de blastes
ARP	activité rénine plasmatique
ARSI	anémie réfractaire sidéroblastique
ASAT	aspartate aminotransférase
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antivitamine K
BNP	*brain natriuretic peptide*
BPCO	broncho pneumopathie obstructive
CA	*carbohydrate antigen* ou *cancer antigen*
CA-SFM	Comité antibiotiques de la Société française de microbiologie
CBP	cirrhose biliaire primitive
CC	clairance de la créatinine
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD	*cluster of differenciation*
CDT	*carbohydrate deficient transferrin*
CHC	carcinome hépatocellulaire
CMF	cytométrie en flux

CRP *C-reactive protein*
CSS coefficient de saturation de la sidérophiline
CST coefficient de saturation de la transferrine
CU concentration urinaire de la créatinine
CIVD coagulation intravasculaire disséminée
CK créatine-kinase
CMI concentration minimale inhibitrice
CRH *corticotropin releasing hormone*
CSP cholangite sclérosante primitive
CTFT capacité totale de fixation de la transferrine
DFG débit de filtration glomérulaire
EA *early antigen*
EAL exploration d'une anomalie lipidique
EBNA *Epstein-Barr nucleal antigen*
EBV *Epstein-Barr virus*
EI endocardite infectieuse
ENA *extractible nuclear antigen*
EPS électrophorèse des protéines sériques
EULAR *European League against rheumatism*
FAN facteur antinucléaire
FLU fraction libre urinaire
FR facteur rhumatoïde
FST *follicle stimulating hormone*
FTA *fluorescent treponema antibody*
FVL facteur V Leyden
GRF *growth releasing factor*
HAS Haute Autorité de santé
HBPM héparine de bas poids moléculaire
HDL *high density lipoproteins*
HGH *human growth hormon*
HTA hypertension artérielle
HVG hypertrophie ventriculaire gauche
IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFI immunofluorescence indirecte
IGF *insulin-like growth factor*
INR *international normalized ratio*
IRA insuffisance rénale aiguë

IRC	insuffisance rénale chronique
ISI	index de sensibilité international
IV	intraveineux
kPa	kilopascals
LAL	leucémie aiguë lymphoblastique
LCR	liquide céphalorachidien
LED	lupus érythémateux disséminé
LDL	*low density lipoproteins*
LH	*luteinizing hormone*
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LMC	leucémie myéloïde chronique
MGUS	*monoclonal gammapathy of undetermined significance*
MNI	mononucléose infectieuse
NASH	*non alcoolic steatosis hepatitis*
NEM	néoplasie endocrinienne multiple
NFS	numération-formule sanguine
OCT	ornithine carbamyl transférase
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAL	phosphatase alcaline
PCR	*polymerase chain reaction*
PDH	pyruvate déshydrogénase
PNN	polynucléaire neutrophile
PR	polyarthrite rhumatoïde
PSA	*prostase specific antigen*
PTH	parathormone
PTI	purpura thrombopénique idiopathique
RAI	recherche d'agglutinines irrégulières
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RVHF	rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique familial
SAPL	syndrome des anti phospolipides
SC	surface corporelle
SCA	syndrome coronarien aigu
SIADH	sécrétion inappropriée de l'ADH
Sida	syndrome d'immunodéficience acquis
SRA	système rénine–angiotensine
TA	trou anionique
TCA	temps de céphaline activée

TCA	troubles du comportement alimentaire
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
Tg	thryroglobuline
TP	temps de prothrombine
TPHA	*treponema pallidum hemagglutination assay*
TRU	test respiratoire à l'urée
TS	temps de saignement
TSH	thyréostimuline hypophysaire
UFC	unités formant colonies
UI	unités internationales
Unités SI	Système international d'unités
VCA	*viral capside antigen*
VDRL	*veneral disease research laboratory*
VGM	volume globulaire moyen
VHA	virus de l'hépatite A
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus d'immunodéficience humaine
VLDL	*very low density lipoproteins*
VS	vitesse de sédimentation

Table des matières

Note V
Abréviations VII

Chapitre 1 Examens de laboratoire courants : valeurs normales 1
Sang 2
Urine 4
Liquide céphalorachidien 4
Numération globulaire normale – Unités SI 4
Numération et formule sanguine normale en fonction de l'âge 5
Hormones 6

Chapitre 2 Maladies infectieuses 7
Interpréter un antibiogramme 8
Prévenir l'endocardite infectieuse 10
Reconnaître les hépatites virales 12
Reconnaître une infection par le virus de l'hépatite B 15
Reconnaître une hépatite C 17
Reconnaître une mononucléose infectieuse 19
Interpréter une sérologie de la syphilis 20
Comprendre l'infection à VIH 23
Reconnaître une infection à VIH 25

Chapitre 3 Maladies cardiovasculaires 29
3.1 Athérosclérose 30
Comprendre l'athérosclérose 30
Interpréter une augmentation du cholestérol 31
Interpréter un dosage du cholestérol des HDL et des LDL 34
Interpréter une électrophorèse des lipoprotéines sériques (lipoprotéinogramme) 36
Interpréter un dosage des triglycérides 37
3.2 Cœur 39
Interpréter une élévation du BNP 39
Interpréter une augmentation des CK (CPK) 41
3.3 Hypertension artérielle 42
Définition de l'hypertension artérielle 42
Interpréter un dosage de l'aldostérone 44

Interpréter une augmentation des catécholamines libres urinaires. 47
3.4 Thrombophilie 48
Qu'est-ce qu'une thrombophilie constitutionnelle ? 48
Interpréter un déficit en protéine C 49
Interpréter une résistance à la protéine C 50
Interpréter un déficit en protéine S 51

Chapitre 4 Maladies du foie et du tube digestif 53
Reconnaître les grands syndromes biologiques hépatiques . . 54
Interpréter un dosage de l'albumine sérique 57
Interpréter une augmentation de la bilirubine 59
Interpréter une élévation de la Gamma-glutamyl transpeptidase (Gamma-GT) 62
Interpréter une augmentation des phosphatases alcalines . . . 63
Interpréter un abaissement spontané du taux de prothrombine 65
Interpréter une augmentation des transaminases (ALAT/ASAT). 66
Reconnaître une CBP (anticorps antimitochondries) 69
Interpréter une augmentation de la transferrine carboxydéficiente ou transferrine déficiente en carbohydrate (CDT) ou transferrine déficiente en acide sialique 70
Interpréter une élévation de l'amylase. 71
Détecter *helicobacter pylori* 72

Chapitre 5 Maladies du rein. 75
Comprendre l'insuffisance rénale chronique 76
Interpréter une clairance de la créatinine 79
Interpréter une élévation de la créatinine. 81
Interpréter un dosage de l'urée sanguine. 82
Interpréter un examen cytobactériologique urinaire 83
Interpréter une protéinurie 85

Chapitre 6 Maladies des glandes endocrines 89
6.1 Hypophyse 90
Interpréter un dosage de folliculostimuline (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) chez la femme 90
Interpréter un dosage de folliculostimuline (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) chez l'homme 92
Interpréter un dosage de GH (hormone de croissance) 93
Interpréter une prolactine élevée 94

6.2 Corticossurénales 96
Comprendre les maladies des corticosurrénales 96
Interpréter un dosage de l'ACTH 98
Interpréter un dosage du cortisol (composé F) 99
6.3 Thyroïde 102
Comprendre les maladies de la thyroïde 102
Interpréter un dosage de T4 libre thyroxine libre (FT4-T4L) 104
Interpréter un dosage de T3 ou tri-iodothyronine 105
Interpréter un dosage de TSH (TSH « Ultrasensible ») 106
Interpréter la présence d'anticorps antirécepteurs de la TSH 108
Interpréter un titre d'anticorps antithyroïdiens 109
Interpréter un dosage de thyroglobuline 110

Chapitre 7 Maladies du sang 113
Interpréter une baisse de l'hémoglobine : une anémie 114
Interpréter une numération des réticulocytes 117
Interpréter un test de Coombs 119
Interpréter les anticorps antifacteur intrinsèque 121
Distinguer les groupes sanguins 122
Interpréter une numération-formule sanguine 125
Interpréter une numération des polynucléaires neutrophiles 128
Interpréter une hyperlymphocytose 130
Interpréter un immunophénotypage des lymphocytes 131
Interpréter une électrophorèse des protéines sériques 133
Interpréter une immunoglobuline monoclonale 136

Chapitre 8 Maladies ostéo-articulaires 139
Interpréter la présence d'anticorps anti-peptides cycliques citrullines (ac. anti-CCP) 140
Interpréter la présence d'un facteur rhumatoïde 140
Interpréter un dosage de l'acide urique 142
Interpréter un dosage de parathormone (parathyrine) 144
Interpréter un dosage de vitamine D 146

Chapitre 9 Maladies auto-immunes 149
Comprendre les maladies auto-immunes 150
Reconnaître un lupus (anticorps anti-ADN natif) 152
Interpréter la présence d'anticorps antinucléaires 153
Détecter un syndrome des anticorps antiphospholipides 155

Chapitre 10 Diabète sucré 157
Comprendre le diabète sucré 158
Diagnostiquer un diabète sucré 162

Interpréter un dosage de l'hémoglobine glyquée 163
Rechercher des corps cétoniques dans les urines et le sang .. 165
Interpréter une micro-albuminurie (microprotéinurie) 166
Interpréter une hypoglycémie de l'adulte 167
Interpréter un dosage du peptide C 169
Chapitre 11 Cancers 171
Comprendre les marqueurs tumoraux 172
Interpréter une élévation de l'antigène carcino-embryonnaire 173
Interpréter un dosage de l'alphafœtoprotéine 174
Interpréter une élévation du CA 15-3 176
Interpréter une augmentation du CA 19-9 177
Interpréter un dosage du CA 125 178
Interpréter un frottis cervico-utérin 178
Chapitre 12 Inflammation 181
Comprendre l'inflammation 182
Interpréter une élévation de la *c-reactive protein* 184
Interpréter une élévation de l'haptoglobine 185
Interpréter une augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies (VS) 186
Chapitre 13 Équilibre hydro-électrolytique 189
Interpréter un ionogramme sanguin 190
Interpréter un dosage du sodium sanguin 194
Interpréter un dosage du potassium sanguin 197
Interpréter un dosage des bicarbonates plasmatiques 199
Interpréter un dosage du calcium sanguin 202
Interpréter un dosage du phosphore sanguin 205
Interpréter un dosage de magnésium 207
Chapitre 14 Risque hémorragique 209
Évaluer le risque hémorragique 210
Schéma de la coagulation 212
Explorer l'hémostase 212
Interpréter une thrombopénie 213
Interpréter un temps de céphaline activée (TCA) 216
Interpréter un résultat d'INR (*International normalized ratio*) 218
Interpréter une activité anti-Xa 220
Interpréter une diminution du fibrinogène 221

CHAPITRE

1

Examens de laboratoire courants : valeurs normales

PLAN DU CHAPITRE

- SANG
- URINE
- LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN
- NUMÉRATION GLOBULAIRE NORMALE - UNITÉS SI
- NUMÉRATION ET FORMULE SANGUINE NORMALE EN FONCTION DE L'ÂGE
- HORMONES

Analyses de laboratoire en odontostomatologie
© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les valeurs mentionnées dans ce livre sont généralement exprimées en unités du Système international d'unités (unités SI) adopté en 1960.
Toutefois les enzymes ne sont pas données en katal (unité peu utilisée) mais le plus souvent en « unités internationales » (UI) d'activité enzymatique, les méthodes de dosage étant décrites de façon à ce que l'activité mesurée soit proportionnelle à la quantité d'enzymes présentes.
Quelques dosages, d'hormones notamment, sont exprimés en unités faisant référence à un étalon international arbitraire d'activité biologique.
Les macromolécules comme les protéines sont exprimées en unités de masse.
Les résultats des gaz du sang sont donnés en kilopascals (kPa) et en mmHg, unité encore très utilisée pour mesurer les pressions partielles.

SANG (tableau 1.1)

Tableau 1.1
Principaux dosages dans le sang.

Paramètres		Unités traditionnelles	Unités SI
Acide urique (homme)		40 à 60 mg/L	240 à 360 µmol/L
ACTH (à 8 h du matin)		< 50 pg/mL	10 µmol/L
Albumine		40 à 50 g/L	650 à 800 µmol/L
Ammoniaque (sang artériel)		< 0,5 mg/L	< 15 µmol/L
Amylase		10 à 45 UI/L	
Apolipoprotéine A1		1,20 à 1,80 g/L	
Bicarbonates (adulte)		22 à 26 mEq/L	ou mmol/L
Bilirubine		< 12 mg/L	< 20 µmol/L
Calcium		95 à 105 mg/L	2,2 à 2,6 mmol/L
Cholestérol (adulte après 50 ans)		< 2 g/L	< 5 mmol/L
Cortisol (le matin)		50 à 200 ng/mL	0,15 à 0,7 µmol/L
Créatinine (homme adulte)		9 à 15 mg/L	80 à 120 µmol/L
Fer (homme adulte)		65 à 180 µg/dL	12 à 30 µmol/L
Fibrinogène		2 à 4 g/L	
FSH (phase folliculaire)		2 à 10 UI/L	
Gamma-GT		< 35 UI/L	
Gaz du sang (1 kPa = 7,5 torrs)	PaO_2	90 à 100 torrs (mmHg)	12 à 13,3 kPa
	SaO_2	95 à 98 %	
	$PaCO_2$	35 à 45 torrs (mmHg)	4,7 à 5,3 kPa

Paramètres			Unités traditionnelles	Unités SI
Glucose			0,60 à 0,9 g/L	3,5 à 5 mmol/L
Haptoglobine			0,5 à 1,5 g/L	6 à 18 mmol/L
Immunoglobuline IgG			8 à 16 g/L	
Immunoglobuline IgM			0,5 à 2 g/L	
Ionogramme	*1)* Anions (155 mEq)	Chlorures	100 à 110 mEq/L	ou mmol/L
		Bicarbonates	22 à 26 mEq/L	ou mmol/L
		Sulfates et anions organiques	16 mg/L	< 7 mEq/L
		Protéines	75 mg/L	6 mEq/L
	2) Cations (155 mEq)	Sodium	137 à 143 mEq/L	ou mmol/L
		Potassium	3,5 à 4,5 mEq/L	ou mmol/L
		Calcium	95 à 105 mg/L	2,2 à 2,6 mmol/L
LDH (adulte)			100 à 240 UI/L	100 à 240 UI/L
Magnésium (sérum)			18 à 22 mg/L	0,75 à 0,9 mmol/L
pH (sang artériel)			7,38 à 7,42	
Phosphatases alcalines (adultes)			50 à 130 UI/L	
Phosphore (adulte)			25 à 50 mg/L	0,8 à 1,6 mmol/L
Protéines sériques totales			60 à 80 g/L	
Protéines sériques (électrophorèse)	Albumine		60 % (43 g/L)	
	Alpha-1-globulines		2,5 à 6 % (3 g/L)	
	Alpha-2-globulines		6 à 10 % (6 g/L)	
	Bêtaglobulines		10 à 15 % (9 g/L)	
	Gammaglobulines		14 à 20 % (12 g/L)	
Taux de prothrombine			80 à 100 %	12 à 15 s
Transaminases	ASAT (TGO)		5 à 40 UI/L (à 30 °C)	
	ALAT (TGP)		5 à 35 UI/L (à 30 °C)	
Triglycérides (adulte)			< 1,30 g/L	< 1,6 mmol/L
VS après 1 heure			3 à 8 mm	

URINE (tableau 1.2)

Tableau 1.2
Principaux dosages dans les urines.

Paramètres		Unités traditionnelles	Unités SI
Acide urique (adulte)		0,200 à 0,650 g/L	1,5 à 4,8 mmol/24 h
Acide vanyl-mandélique (adulte)		1 à 6 mg/24 h	5 à 30 mmol/24 h
Calcium		0,100 à 0,250 g/24 h	2,5 à 6,5 mmol/24 h
Clairance de la créatinine endogène	Homme	120 ± 20 mL/min	
	Femme	115 ± 16 mL/min	
HLM	Hématies	< 5000	
	Leucocytes	< 5000	
pH		4,6 à 8	
Potassium		40 à 100 mEq/24 h	40 à 100 mmol/24 h
Sodium		100 à 300 mEq/24 h	100 à 300 mmol/24 h
Urée		15 à 30 g/24 h	250 à 500 mmol/24 h

LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN (tableau 1.3)

Tableau 1.3
Composition du liquide céphalorachidien.

Paramètres	Valeurs normales
Cytologie	< 3 à 5 cellules/µL
Glucose	La moitié de la glycémie
Protéines (région lombaire)	0,30 à 0,50 g/L

NUMÉRATION GLOBULAIRE NORMALE – UNITÉS SI

(tableau 1.4)

Tableau 1.4

Paramètres		Valeurs normales
Hématies	Homme	4,5 à 6 T/L
	Femme	4 à 5,4 T/L
	Enfant (> 1 an)	3,6 à 5 T/L

Paramètres		Valeurs normales
Leucocytes	Homme	4 à 10 G/L
	Femme	4 à 10 G/L
	Enfant	4 à 12 G/L
Plaquettes		150 à 500 G/L

Il est possible de trouver dans la littérature des valeurs légèrement différentes de celles proposées ici, qui correspondent à 95 % de la population générale.

NUMÉRATION ET FORMULE SANGUINE NORMALE EN FONCTION DE L'ÂGE (tableau 1.5)

Tableau 1.5

Paramètres	Homme adulte	Femme	Enfant	Nouveau-né
Nombre de globules rouges (10^{12}/L)	4,5 à 6	4 à 5,4	3,6 à 5	5 à 6
Hémoglobine (g/dL)	13 à 18	12 à 16	12 à 16	14 à 20
Hématocrite	0,40 à 0,54	0,37 à 0,47	0,36 à 0,44	0,44 à 0,60
VGM (μm^3)	85 à 98	85 à 98	70 à 86	100 à 110
CCMH (g/dL)	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36
TCMH (pg)	27 à 32	27 à 32	25 à 32	29 à 37
Nombre de leucocytes (10^9/L)	4 à 10	4 à 10	4 à 12	10 à 25
P. neutrophiles (10^9/L)	1,5 à 7	1,5 à 7		
P. éosinophiles (10^9/L)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 1
P. basophiles (10^9/L)	< 0,05	< 0,05	0	0
Lymphocytes (10^9/L)	1 à 4	1 à 4	4 à 8	2 à 10
Monocytes (10^9/L)	0,1 à 1	0,1 à 1		
Nombre de plaquettes (10^9/L)	150 à 500	150 à 500	150 à 500	150 à 500

HORMONES (tableau 1.6)

Tableau 1.6
Principales hormones dosées dans le sang.

Hormones		Valeurs normales
FSH (femme) phase folliculaire		< 10 UI/L
LH (femme) phase folliculaire		< 5 UI/L
FSH LH (homme)		3 à 7 UI/L
Prolactine		< 20 ng/mL
Estradiol	Phase folliculaire	50 pg/mL
	Phase lutéale	150 pg/mL
	Pic	250 pg/mL
D4-androstènedione (femme)		< 3 ng/mL
Testostérone (femme)		< 0,5 ng/mL
Testostérone (homme adulte)		4 à 8 ng/mL
T4 libre		8 à 28 pg/mL
TSH		0,4 à 4 mU/L
Cortisol plasmatique (à 8 heures)		50 à 200 ng/mL
FLU		20 à 50 µg/24 h
ACTH (à 8 heures)		< 50 pg/mL

CHAPITRE

2

Maladies infectieuses

PLAN DU CHAPITRE

- INTERPRÉTER UN ANTIBIOGRAMME
- PRÉVENIR L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE
- RECONNAÎTRE LES HÉPATITES VIRALES
- RECONNAÎTRE UNE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B
- RECONNAÎTRE UNE HÉPATITE C
- RECONNAÎTRE UNE MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE
- INTERPRÉTER UNE SÉROLOGIE DE LA SYPHILIS
- COMPRENDRE L'INFECTION À VIH
- RECONNAÎTRE UNE INFECTION À VIH

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

INTERPRÉTER UN ANTIBIOGRAMME

- L'antibiogramme se donne pour objet de mesurer la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques.
- Indispensable dès que l'infection est tant soit peu sévère, l'antibiogramme ne doit pas être systématique.
- Dans beaucoup de cas, une antibiothérapie probabiliste fondée sur des critères épidémiologiques et adaptée au terrain permet un traitement précoce et efficace.

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE D'UN ANTIBIOTIQUE

- La concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique est définie comme la plus faible concentration d'antibiotiques provoquant une inhibition de la croissance d'un inoculum bactérien de quelques milliers de bactéries (105 UFC/mL), visible à l'œil nu (en milieu liquide ou gélosé), après 24 heures d'étuve à 36 °C.
- Pour déterminer cette inhibition de la croissance (bactériostase), l'inoculum est mis en présence de concentrations croissantes d'un antibiotique donné en progression géométrique de raison 2. Le milieu de culture (liquide ou solide) est le milieu de Mueller-Hinton à pH 7,2.
- Cette méthode peut être réalisée en microplaques, ce qui permet son automatisation.

ANTIBIOGRAMME OU « MÉTHODE DES DISQUES »

En routine, la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques est étudiée par la technique de l'antibiogramme standard :

- pour cela est réalisé à partir de la culture bactérienne, un ensemencement en tapis sur une boîte de Pétri contenant de la gélose de Mueller-Hinton, éventuellement additionnée de sang. Des disques pré-imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont ensuite déposés à la surface de la gélose et le tout est placé à l'incubateur ;
- à partir des disques, l'antibiotique diffuse dans la gélose, sa concentration étant d'autant plus faible que l'on s'éloigne du centre du disque ;
- après 24 heures d'incubation à 37 °C, chaque disque est entouré d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne dont le diamètre est plus ou moins grand selon l'antibiotique considéré. Le diamètre de la zone indemne de colonie bactérienne, mesuré en millimètres, est relié de façon linéaire à la CMI. Plus il est grand, plus la CMI est petite ; plus il est petit plus la CMI est élevée ;

- la souche bactérienne est ensuite définie comme sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R), en comparant les différents diamètres d'inhibition à des abaques donnant les correspondances entre les diamètres et les concentrations critiques *(cf. infra)* des antibiotiques *in vivo*.

CATÉGORIES S/I/R

Ces catégories (sensible, résistant, intermédiaire) sont définies en comparant les CMI avec des concentrations critiques définies par le CA-SFM (Comité antibiotiques de la Société française de microbiologie) en fonction de critères pharmacologiques (concentrations sériques et tissulaires obtenues avec des posologies usuelles) et bactériologiques (marqueurs de résistance).
Selon le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie :

- une souche sensible est une souche pour laquelle la probabilité de succès thérapeutique est forte avec un traitement à la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- une souche résistante est une souche pour laquelle la probabilité d'échec thérapeutique est forte quelle que soit la dose d'antibiotique utilisé ;
- une souche de sensibilité intermédiaire est une souche pour laquelle le succès thérapeutique est imprévisible.

La catégorie intermédiaire est hétérogène. Elle regroupe :

- les bactéries dotées d'un mécanisme de résistance dont l'expression est faible *in vitro*, mais forte *in vivo* ;
- les bactéries dotées d'un mécanisme de résistance dont l'expression est suffisamment faible pour qu'elles puissent être atteintes par une augmentation des doses par voie générale ou une concentration particulière de l'antibiotique *in situ*.

En somme, l'antibiogramme n'est qu'une prédiction de succès ou d'échec thérapeutique pour un antibiotique donné.

AUTOMATES

Actuellement, les laboratoires utilisent de plus en plus des automates d'identification et d'antibiogramme :

- ce sont des incubateurs–lecteurs capables à la fois d'identifier des bactéries et de déterminer leur résistance aux antibiotiques ;
- ils comportent des galeries miniaturisées pour l'identification qui repose sur plusieurs dizaines de caractères biochimiques et qui est donc fiable. Le résultat

de l'identification est disponible avant celui de l'antibiogramme, souvent dès la 4e heure, permettant une première orientation diagnostique ;

- la résistance aux antibiotiques est obtenue ensuite, en mesurant l'inhibition de croissance (en moins de 6 heures pour certains antibiotiques). L'antibiogramme est interprété avec l'aide de logiciels experts appropriés qui prennent en compte les caractères de la bactérie étudiée.

PRÉVENIR L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

L'endocardite infectieuse (EI) est une infection microbienne de l'endothélium cardiaque qui tapisse les cavités et les valves cardiaques. Ce n'est pas une affection très fréquente (un millier de cas annuels en France) mais elle reste grave (mortalité entre 15 et 20 %).

À l'occasion d'une bactériémie, les germes, véhiculés par le sang, adhèrent à l'endocarde (lésé ou non) s'y multiplient, provoquant le développement de végétations. Ces végétations sont des amas fibrino-plaquettaires au sein desquels prolifèrent des bactéries à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte et des antibiotiques. L'infection provoque ainsi, peu à peu, des ulcérations et des perforations valvulaires, des ruptures de cordages, des abcès myocardique susceptibles d'engendrer une insuffisance cardiaque sévère.

Les végétations sont la source de lésions systémiques immuno infectieuses dues à l'essaimage des bactéries dans la circulation sanguine, à la formation de complexes immuns et d'une vascularite.

ÉTIOLOGIE

- Les germes en cause proviennent principalement de la peau, du tube digestif, des voies urinaires, de la bouche. Ils peuvent être introduits dans la circulation à l'occasion de soins dentaires ou de chirurgie buccale et c'est pourquoi les endocardites sont redoutées des odontologistes. Les endocardites secondaires à des soins dentaires sont dues presque toujours à des streptocoques dits « oraux », saprophytes du rhinopharynx, beaucoup plus rarement à des bactéries du groupe HACEK (petits bacilles commensaux de la cavité buccale).
- Une endocardite peut survenir chez un patient au cœur apparemment sain. Plus souvent, elle complique une valvulopathie.
- Les prothèses valvulaires sont particulièrement exposées aux surinfections, l'endocardite pouvant être la conséquence d'une inoculation péri-opératoire, ou survenir tardivement, le risque d'endocardite augmentant avec le temps.

- Les endocardites sur valves natives surviennent davantage sur des valvulopathies du cœur gauche que du cœur droit, compliquent plutôt une insuffisance qu'un rétrécissement valvulaire, intéressent l'orifice aortique plus souvent que l'orifice mitral. Il s'agit rarement de valvulopathies rhumatismales plus souvent d'atteintes valvulaires dégénératives (souvent méconnues) liées au vieillissement.
- Toutes les cardiopathies congénitales (sauf la communication interauriculaire) constituent un risque d'EI. Les patients ayant déjà fait une EI courent également le risque de faire à nouveau une endocardite (10 à 15 % des cas).

CLINIQUE

- Les signes d'une endocardite sont plus ou moins nombreux et spécifiques se regroupant en des formes aiguës septicémiques, d'évolution brutale sur quelques jours aussi bien qu'en des formes très lentes évoluant sur plusieurs semaines. La fièvre est le principal symptôme. Elle évoque immédiatement une endocardite si l'auscultation cardiaque met en évidence l'apparition ou la modification d'un souffle cardiaque, second signe majeur de la maladie. Une splénomégalie est présente dans 20 à 40 % des cas. Des signes cutanéomuqueux sont inconstants mais évocateurs (ils témoignent de la vascularite) : faux panaris d'Osler, placard érythémateux de Janeway, purpura conjonctival.
- Le diagnostic repose sur la positivité de l'hémoculture qui met en évidence le germe responsable, et sur l'échographie cardiaque qui montre les végétations, un abcès ou une désinsertion valvulaire.
- Seul un traitement antibiotique adapté à doses suffisantes et prolongé (plusieurs semaines) est susceptible de guérir une endocardite. En cas d'échec, il est nécessaire de recourir à une cure chirurgicale des lésions. Ces traitements n'évitent pas toujours une insuffisance cardiaque ou des complications cérébrales mortelles.

PRÉVENTION

Une prévention convenable de l'endocardite est donc primordiale lorsque des soins dentaires sont donnés à des patients porteurs d'anomalies valvulaires. Longtemps cette prévention s'est appuyée sur un traitement antibiotique systématique assez lourd, appliqué à tous les valvulaires.

Récemment, l'efficacité de la prophylaxie classique a été discutée, son bénéfice a été réévalué au regard des risques de réactions indésirables associées aux antibiotiques et la responsabilité des procédures dentaires a été remise en question. Il est apparu que l'endocardite infectieuse résultait plus souvent d'une fréquente exposition à des bactériémies aléatoires, liées aux activités quotidiennes comme mastiquer des aliments et se

brosser les dents, qu'à des bactériémies causées par une intervention dentaire, et que le maintien d'une hygiène et d'une santé buccodentaires optimales était plus important que le recours à des antibiotiques prophylactiques lors d'interventions dentaires.
La prévention a donc fait l'objet de nouvelles recommandations de la part de l'*European Society of cardiology* en 2009. D'après ces recommandations, lors d'un acte de chirurgie dentaire, une prophylaxie est raisonnable pour les patients :

- dotés de valves cardiaques prothétiques ;
- ayant déjà eu une endocardite ;
- ayant une cardiopathie congénitale non réparée ou réparée au moyen de matériau ou d'appareillage prothétique.

Chez ces patients, elle doit être appliquée chaque fois qu'une intervention dentaire entraîne la manipulation des tissus gingivaux ou de la région péri-apicale de la dent ou la perforation de la muqueuse orale. En revanche ne nécessitent pas de prophylaxie, les injections anesthésiques systématiques dans des tissus non infectés, la prise de radiographies dentaires, l'installation ou le réglage d'un appareil prothodontique ou orthodontique amovible.
En cas d'intervention dentaire, la prévention de l'endocardite fait appel à l'amoxicilline (2 g *per os* ou en IV chez l'adulte, 5 mg/kg chez l'enfant). Chez les personnes allergiques à l'amoxicilline, il est possible de recourir à la clindamycine (600 mg *per os* ou IV chez l'adulte, 20 mg/kg chez l'enfant) comme le recommande le consensus américain. Amoxicilline ou clindamycine doivent être données en une dose unique entre 30 minutes et 1 heure avant l'intervention.
Une consultation avec le cardiologue est évidemment très souhaitable dans tous les cas.

RECONNAÎTRE LES HÉPATITES VIRALES

La plupart des hépatites virales peuvent être regroupées en deux ensembles :

- les hépatites à transmission fécale-orale ne passant pas à la chronicité : hépatites A et E ;
- les hépatites à transmission sanguine ou sexuelle, pouvant passer à la chronicité : hépatites B, C, Delta.

Les odontologistes sont particulièrement exposés aux secondes.

HÉPATITE A

- L'hépatite A est due à VHA, un virus à ARN de la famille des picornavirus, une famille qui comprend aussi les poliovirus et les rhinovirus.
- Elle est transmise par l'eau ou par un aliment souillé par des matières fécales contenant du virus, lequel est présent dans les selles des malades, les eaux usées, les eaux de baignade et les fruits de mer surtout en été (contamination fécale orale).

- L'incubation, silencieuse, est de 1 mois en moyenne. L'hépatite est asymptomatique dans 90 % des cas. Sinon elle se traduit par une jaunisse, des transaminases très élevées (> 20 fois la normale) durant 2 à 4 semaines. C'est une maladie bénigne qui ne passe jamais à la chronicité.
- Elle peut être prévenue par une vaccination qui est recommandée aux voyageurs se rendant dans les pays ou l'hygiène est douteuse.
- Le diagnostic d'hépatite A est porté sur la présence, dans le sérum, d'anticorps anti-VHA de classe IgM mis en évidence en Elisa. Ces anticorps, détectables dès les premiers signes cliniques, persistent 2 à 3 mois.

HÉPATITE B

- L'hépatite B est due à VHB un virus à ADN très présent en Afrique et en Asie. Le VHB est contenu dans le sang, les sécrétions sexuelles des sujets atteints, le lait maternel et, plus rarement, la salive.
- La maladie se contracte par voie sexuelle, souvent, lors de voyages dans des pays d'endémie, ou par contact avec le sang (toxicomanies à des drogues intraveineuses, piercing et tatouages, ou de la mère au nouveau-né lors de l'accouchement…).
- Après une incubation silencieuse de 2 à 6 mois, l'infection se caractérise par une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique (de la fatigue, des troubles digestifs), ou se traduisant par un ictère durant 2 à 3 semaines. Dans le sang, les transaminases sont très élevées (> 20 fois la normale). L'évolution vers la guérison spontanée est habituelle, mais dans 10 % des cas environ, elle se fait vers une hépatite chronique du fait de l'incapacité de l'organisme à se débarrasser du virus. Le risque est alors grand d'une évolution lente vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Exceptionnellement (moins de 1 % des cas), la maladie prend la forme d'une hépatite fulminante souvent mortelle.
- Chez l'enfant, l'hépatite est le plus souvent inapparente, le risque de passage à la chronicité très grand.
- Le diagnostic d'hépatite B est porté sur la présence dans le sérum de l'antigène viral HBs et d'anticorps anti-HBc de classe IgM. En cas de guérison, l'antigène HBs disparaît et fait place à des anticorps anti-HBs de classe IgM puis IgG. L'AgHBe est remplacé par des anticorps anti-HBe ce qui marque la fin de la réplication virale.
- L'hépatite B peut être prévenue par une vaccination efficace et bien tolérée.

HÉPATITE C

- L'hépatite C est due à un virus à ARN de la famille des *Flavivirus* : VHC.
- Elle est essentiellement transmise par voie sanguine. La transmission sexuelle existe mais reste exceptionnelle et liée au contact sanguin. (Aucun virus n'est retrouvé dans le sperme ou les sécrétions vaginales.) Depuis la recherche systématique du virus dans les produits sanguins, c'est l'usage de drogues par voie veineuse qui constitue la voie principale de contamination. Le partage de rasoirs, de brosses à dents est également une source d'infection. Le risque de transmission de la mère à l'enfant, au moment de l'accouchement reste faible (5 %), un peu plus élevé lorsque la mère est également porteuse du VIH.
- L'hépatite C débute par une période d'incubation silencieuse d'une durée variable, de 2 mois en moyenne. L'infection se manifeste par une hépatite aiguë, se révélant par de la fatigue, des troubles digestifs, éventuellement une jaunisse et durant environ 3 mois. Chez la majorité des patients (deux tiers des cas) l'évolution se fait vers une hépatite chronique pauci-symptomatique avec des transaminases fluctuantes et peu élevées. Cette hépatite chronique peut évoluer en une vingtaine d'années vers une cirrhose puis vers un cancer du foie.
- Le diagnostic d'hépatite C est porté sur la mise en évidence d'anticorps IgG anti-VHC. La présence de l'ARN du VHC dans le sang confirme définitivement le diagnostic. Le génotype du VHC est déterminé en Elisa. Les virus de génotype 1 infectent environ 60 % des patients, le génotype 3 environ 25 %, les génotypes 2 et 4 étant plus rares (respectivement 5 et 10 % des patients).
- Le traitement associe l'interféron et un antiviral, la ribovurine. Il est efficace contre un virus du type 2, 3 ou 5 moins efficace lorsque le virus est de type 1 ou 4.

AUTRES HÉPATITES

- Les hépatites D et E sont rares en Europe. L'hépatite Delta est associée à l'hépatite B.
- Les hépatites à cytomégalovirus ou à virus d'Epstein-Barr frappent les immunodéprimés.

RECONNAÎTRE UNE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B

L'hépatite B (HB) est peu fréquente en France mais elle est dangereuse pour le dentiste et le stomatologiste car elle se transmet par le sang et éventuellement la salive.
Le diagnostic repose sur la détection, dans le sang, d'antigènes viraux ou de leurs anticorps, l'apparition des anticorps entraînant la disparition des antigènes. Trois antigènes viraux sont recherchés : s, c et e.
L'antigène viral HBs (HBsAg) est une protéine d'enveloppe (« s » pour surface).
La présence de l'antigène HBs dans le sérum est synonyme d'infection en cours. La présence d'anticorps anti-HBs permet en revanche d'affirmer que l'infection est éteinte (ou que le sujet est immunisé après une vaccination).
L'antigène HBc est un antigène de capside (« c » pour cœur) qui n'est pas exprimé dans le sang. Seule la présence d'anticorps anti-HBc est mise en évidence. Elle signifie que le patient a eu un contact avec le virus (un vacciné n'a pas d'anticorps anti-HBc).
L'antigène HBe, associé à la capside, n'est retrouvé dans le sang que tant qu'HBsAg est présent et que persiste une réplication virale. L'apparition d'anticorps anti-HBe marque la fin de la réplication virale.

HÉPATITE AIGUË

Lorsqu'une hépatite B est contractée apparaissent dans le sérum de l'antigène HBs (qui atteste de l'infection par le VHB) et des anticorps anti-HBc de classe IgM (très précoces et persistant à un titre élevé pendant toute la phase aiguë). À ce stade, l'ADN du VHB est très élevé dans le sérum mais sa recherche n'est pas nécessaire au diagnostic.

GUÉRISON

- L'évolution se fait habituellement vers la guérison en 2 à 6 semaines (90 % des adultes non immunodéprimés). HBsAg disparaît et fait place à des anticorps anti-HBs de classe IgM puis de classe IgG qui persistent durant des années.
- L'antigène HBe disparaît également, remplacé par des anticorps anti-HBe indiquant la fin de la réplication virale.
- Chez le sujet guéri, il ne subsiste donc plus que des Ac anti-HBs, des Ac anti-HBc de classe IgG, et des Ac anti-HBe.

HÉPATITE CHRONIQUE

- Une fois sur dix chez l'adulte, presque toujours chez l'enfant né de mère infectée, l'hépatite passe à la chronicité.
- L'hépatite est dite chronique lorsque l'antigène HBs persiste sur deux prélèvements à 6 mois d'intervalle. Le diagnostic d'hépatite chronique est alors affirmé sur la présence de l'antigène HBs et d'anticorps anti-HBc de classe IgG ou totaux.
- L'absence de séroconversion HBe/Ac anti-HBe (la persistance de l'antigène HBe) indique une réplication virale active et une forte contagiosité. La mesure de la virémie est indispensable.
- Pendant une première phase de tolérance immunitaire qui dure plusieurs années, la réponse immunitaire reste faible et les lésions hépatiques discrètes. La réplication virale est intense avec des virémies supérieures à 10^8 ou 10^9 copies d'ADN/mL.
- Après plusieurs années (1 à 15 ans) au cours desquelles persiste l'antigène HBs, survient une phase de réaction immunitaire : l'augmentation de la réponse immunitaire entraîne une diminution de la virémie (qui reste toutefois supérieure à 10^5 copies d'ADN/mL). Le conflit immunitaire est à l'origine de lésions hépatiques inflammatoires puis fibrosantes recherchées par ponction–biopsie ou par la mesure des marqueurs sériques de la fibrose (Fibrotest®). L'évolution peut se faire vers la cirrhose.
- Parfois l'anticorps anti-HBe remplace l'antigène HBe tandis que se produit un pic d'aminotransférases. Cette « hépatite de conversion HBe » marque l'entrée dans une troisième phase dite non réplicative ou de portage inactif du virus. Le patient reste HBs positif mais l'antigène HBe n'est plus détecté et l'ADN viral reste bas, inférieur à 10^5 copies/mL. La multiplication virale est arrêtée, mais le virus a intégré l'ADN hépatocytaire de sorte que persiste le risque de carcinome hépatocellulaire.
- Des réactivations sont possibles, souvent sévères, marquées par une ré-ascension des aminotransférases, de l'ADN VHB (> 10^5 copies/mL), et un retour à la positivité de l'antigène HBe. Ce dernier peut rester négatif, traduisant l'apparition d'un VHB variant (mutant pré-C) incapable d'exprimer l'antigène HBe.
- Au total, le pronostic de l'hépatite chronique B est sévère, une cirrhose se développe dans la majorité des cas en 10 à 40 ans. Un carcinome complique la cirrhose dans 20 % des cas.

VACCINATION

L'efficacité d'une vaccination contre l'hépatite B est évaluée par le dosage quantitatif des anticorps anti-HBs ; l'OMS a fixé le seuil protecteur à 10 UI/L.

CO-INFECTIONS

Lorsque l'HBsAg est présent, il convient de rechercher systématiquement par sérologie une infection par le virus de l'hépatite D et (avec l'accord du sujet) une infection à VIH.

RECONNAÎTRE UNE HÉPATITE C

L'hépatite C (HC) se transmet habituellement par le sang. Le risque transfusionnel est devenu faible depuis 1990 (date de l'introduction des tests de dépistage) mais l'hépatite C reste fréquente chez les héroïnomanes. En France, la prévalence de l'hépatite C est estimée à environ 0,8 %.

HÉPATITE AIGUË

- L'hépatite aiguë C, qui survient 4 à 12 semaines après le contage, est asymptomatique dans plus de 90 % des cas. Elle n'est alors reconnue que dans le cadre d'une surveillance (après un accident d'exposition au sang par exemple). Lorsque l'hépatite est symptomatique, l'hépatite C est recherchée systématiquement au même titre que les autres hépatites virales.
- La présence de l'ARN du VHC dans le sérum est détectable par PCR « qualitative » dès la troisième semaine après le contage, avant les signes cliniques (sensibilité 50 UI/mL ou 100 copies/mL). Les anticorps IgG anti-VHC, recherchés par un test Elisa, apparaissent tardivement, 2 à 3 mois après le contage, après le pic des aminotransférases.
- Un traitement précoce entraîne la guérison dans la majorité des cas : l'ARN viral devient indétectable, le titre des anticorps anti-VHC diminue progressivement au fil des années.

HÉPATITE CHRONIQUE

Méconnue, l'hépatite passe à la chronicité chez les deux tiers des patients.

- L'hépatite chronique C est habituellement asymptomatique (si ce n'est une certaine fatigue). Elle est découverte par un dépistage systématique (à l'occasion d'une fatigue, de transaminases élevées, ou d'une situation à risque : transfusion ou chirurgie avant 1991, hémodialyse, toxicomanie IV, vie avec une personne ayant une hépatite C).
- Les aminotransférases sont normales ou peu élevées, fluctuantes. Les gamma-GT, la ferritine sont élevées dans les formes sévères. Une cryoglobulinémie mixte, d'ordinaire asymptomatique, est fréquemment détectée. Une thrombopénie est possible.

- Le diagnostic est porté sur la présence d'anticorps anti-VHC recherchés en Elisa. Les tests actuels (de quatrième génération) ont une excellente sensibilité (97 %) même chez les hémodialysés ou les sujets infectés par le VIH, et une spécificité très étroite (de l'ordre de 99 %). Si la sérologie est positive, le diagnostic est confirmé par la présence d'ARN viral dans le sang détecté par une méthode qualitative.
- La sévérité de la maladie est évaluée par ponction–biopsie hépatique qui permet de connaître l'activité de l'hépatite (degré de nécrose des hépatocytes et activité inflammatoire) ainsi que le degré de fibrose. La classification METAVIR, la plus utilisée cote l'activité (A) de 0 à 3 et la fibrose (F) de 0 à 4.
- Deux tests, Fibrotest® et Actitest®, regroupant plusieurs marqueurs biochimiques, peuvent être proposés en alternative à la ponction–biopsie. Le Fibroscan® permet d'évaluer le score de fibrose en corrélation avec l'élasticité du foie mesurée en kilopascals.
- Les indications et la durée du traitement sont déduites de la sévérité des lésions histologiques, modulées par la prise en compte de l'âge, d'éventuelles comorbidités (VIH, alcool) et du génotype viral. Celui-ci peut être déterminé en Elisa ou par PCR. Les virus de génotype 1 infectent environ 60 % des patients, le génotype 3 environ 25 %, les génotypes 2 et 4 étant plus rares (respectivement 5 et 10 % des patients). La probabilité de guérison est grande chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, plus faible chez les autres.
- La quantification de l'ARN du VHC (mesure de la charge virale) est un préalable au traitement. Elle se fait par PCR « quantitative » (ou par amplification du signal ou PCR en temps réel). La charge virale reflète l'importance de la réplication virale. Elle n'est pas corrélée à la gravité des lésions hépatiques mais elle est prédictive de la réponse au traitement. Elle est considérée comme élevée si elle est supérieure à 800 000 UI/mL.
- La réponse virologique est évaluée à la fin du traitement par une recherche de l'ARN viral ; la persistance de l'ARN viral à l'arrêt du traitement témoigne de son échec et sa négativité, confirmée 6 et 12 mois plus tard, de son succès.

TRANSMISSION ACCIDENTELLE

En cas de piqûre accidentelle par une seringue infectée par le virus, les transaminases sont dosées tous les 15 jours à partir du contage et l'ARN du virus est recherché par PCR qualitative 15 jours, 1, 2 et 3 mois après l'exposition au virus, et en cas d'élévation des transaminases. Une recherche des anticorps anti-VHC est effectuée 3 mois après le contage. Le traitement de l'hépatite aiguë C est très efficace. Il est recommandé en cas de montée des transaminases et de détection de l'ARN du virus de l'hépatite C.
En revanche, le traitement prophylactique systématique immédiatement après l'accident n'est pas recommandé.

RECONNAÎTRE UNE MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

L'infection à Epstein-Barr virus (EBV) ou herpèsvirus humain de type 4 est très répandue dans le monde. Elle a lieu dans l'enfance et reste le plus souvent asymptomatique. Elle est plus bruyante lorsque la primo-infection survient tardivement, dans l'adolescence, et se traduit alors par une « mononucléose infectieuse » (MNI). L'affection associe une angine fébrile, rouge ou à fausses membranes, des adénopathies cervicales, souvent une grosse rate, une lymphe–monocytose et la présence dans le sang de grands lymphocytes hyperbasophiles qui sont des lymphocytes activés (stimulés).
Le diagnostic de mononucléose infectieuse (MNI) est sérologique, car l'isolement du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les lymphocytes B humains n'est pas de pratique courante. La sérologie détecte des anticorps hétérophiles non spécifiques et des anticorps spécifiquement anti-EBV.

ANTICORPS HÉTÉROPHILES : MNI TEST

Pour des raisons inconnues sont produits, au cours de la MNI, des anticorps dits « hétérophiles », dirigés contre les hématies de diverses espèces animales. Le titre des anticorps hétérophiles anti-hématies de mouton, normalement présents dans le sérum humain, augmente comme l'ont montré Paul et Bunnel et apparaissent des anticorps antiglobules rouges de cheval ou de bœuf (Davidsohn).
Le MNI test utilise la propriété qu'acquiert le sérum des patients atteint de mononucléose infectieuse d'agglutiner les globules rouges de cheval. Très facile à réaliser, il a une bonne sensibilité et se positive dès les premiers jours de la maladie. Son intérêt est limité par l'existence de faux positifs (5 à 10 % environ) qui oblige à le compléter, en cas de test positif, par une réaction de Paul-Bunnel-Davidsohn, plus complexe et plus longue à réaliser. En outre, le MNI test est constamment négatif chez l'enfant de moins de 5 ans qui ne fabrique pas d'anticorps hétérophiles. Aussi est-il de moins en moins utilisé au profit d'examens sérologiques spécifiques.

ANTICORPS ANTI-EBV

Les anticorps spécifiques anti-EBV peuvent être dirigés contre :

- l'antigène de la capside virale : anticorps anti-VCA *(viral capside antigen)* ;
- des antigènes non structuraux du virus mais codés par lui et apparaissant dans les cellules qu'il infecte : antigène nucléaire EBNA *(Epstein-Barr nucleal antigen)*, antigène précoce EA *(earl antigen)*.

Les anticorps anti-VCA de classe IgM apparaissent précocement, dès les premiers signes cliniques, et persistent 2 à 3 mois. Des anticorps de classe anti-VCA IgG apparaissent en même temps qu'eux et persisteront la vie durant. En revanche, au moment de la maladie, il n'y a pas ou très peu d'anticorps anti-EBNA. Ils apparaîtront 2 ou 3 mois plus tard et persisteront à vie.
Aussi le diagnostic de mononucléose infectieuse est-il posé sur la présence d'anticorps anti-VCA (IgG VCA) et l'absence d'anticorps anti-EBNA (IgG EBNA). Il est confirmé par la mise en évidence d'anticorps anti-VCA de la classe des IgM (IgM VCA).

FORMES PROLONGÉES, RÉACTIVATIONS

Les anticorps dirigés contre l'antigène précoce (anti-EA), très peu nombreux au début de la maladie, témoignent d'une réplication virale importante. Ils disparaissent normalement en quelques mois. Leur recherche est utilisée pour suivre l'évolution des formes anormalement prolongées (plus de 6 mois).
Une réactivation de l'infection à EBV est possible au cours de traitements immunosuppresseurs utilisés lors de transplantations et chez les patients infectés par le VIH. Elle est associée à des lymphomes. Elle est détectée par PCR qui met en évidence le génome viral dans les cellules mononucléées.

INTERPRÉTER UNE SÉROLOGIE DE LA SYPHILIS

Le diagnostic de la syphilis, cette « grande simulatrice », repose sur la sérologie (sauf dans les tout premiers jours du chancre), le tréponème n'étant pas cultivable.
Le diagnostic sérologique fait appel à deux sortes de méthodes, les unes utilisant des antigènes lipidiques non spécifiques, les autres des extraits de tréponème, spécifiques. En France, la réglementation préconise l'association d'une réaction à base d'antigènes non tréponémiques (VDRL en général) et d'une réaction spécifique (TPHA en général).

TESTS

Réactions utilisant des antigènes non tréponémiques

Elles détectent des anticorps antiphospholipides (ou réagines) réagissant contre un antigène lipidique présent dans le tréponème pâle mais aussi dans le cœur de bœuf d'où il est extrait (cardiolipine).
Le VDRL est le plus utilisé :

- c'est un test simple et fiable, mais n'étant pas spécifique, il peut être positif dans des affections libérant des antigènes lipidiques comme le lupus, les hépatites chroniques, le syndrome des antiphospholipides, etc. ;
- le VDRL se positive vers le 15e jour du chancre. Son titre augmente progressivement pour atteindre son maximum au 3e mois de la syphilis secondaire.

Réactions utilisant des antigènes tréponémiques

Réaction d'hémagglutination ou TPHA *(Treponema pallidum hemagglutination assay)* :

- ce test recherche l'hémagglutination par le sérum du malade de globules rouges de mouton ayant adsorbé un extrait tréponémique. Spécifique, automatisable, il est très utilisé ;
- le TPHA se positive vers le 10e jour du chancre. Il reste positif pendant plusieurs années, même chez un malade correctement traité.

Réaction d'immunofluorescence ou FTA *(fluorescent treponema antibody)*

Le FTA utilise comme antigène des tréponèmes entiers, fixés sur lame :

- dans un premier temps, on fait agir le sérum du malade dilué au 1/200 (d'où la dénomination de FTA 200) sur cet antigène ;
- les anticorps fixés sur les tréponèmes sont ensuite détectés par des antiglobulines marquées avec un fluorochrome ;
- la spécificité du test FTA peut être accrue en absorbant au préalable le sérum du patient sur un extrait de tréponème de Reiter de façon à neutraliser les anticorps de groupe : FTA absorbé ou FTAabs. Le FTAabs-IgM détecte les anticorps de type IgM.

Le FTA est très sensible et très spécifique. Il est le premier à se positiver (7e jour du chancre), mais il est coûteux et en raison de la lourdeur de sa technique (nécessité d'avoir un microscope à fluorescence), il n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés. Il est le seul indiqué pour le dépistage de la syphilis du nouveau-né.

Elisa

Des tests Elisa, faciles à réaliser, automatisables, utilisant des antigènes tréponémiques, donc très spécifiques, sont maintenant disponibles mais encore peu utilisés en France. Ils présentent pourtant de nombreux avantages : ils sont simples et rapides, se positivent très précocement (en même temps que le FTA), ils reconnaissent les anticorps IgM (Elisa/IgM) qui ne passent ni la barrière placentaire, ni la barrière hématoméningée.

RÉSULTATS

Les résultats sont rendus de façon qualitative (0 à +++). Lorsqu'une réaction est positive, le titre des anticorps est déterminé par dilutions successives du sérum de raison 2 (1/80, 1/160, 1/320, etc.).

Syphilis primaire

Les premiers anticorps à apparaître sont des IgM. Les techniques les plus sensibles à ce stade sont celles qui les dépistent (FTA-IgM, ELISA/IgM) vers le 7e jour. Le VDRL et le TPHA se positivent vers le 10e jour, le VDRL vers le 15e jour.
Avant le 7e jour, l'utilisation d'un microscope à fond noir, lorsqu'elle est possible, permet de mettre en évidence des tréponèmes dans le chancre et de faire le diagnostic de syphilis, à un stade préserologique.

Syphilis secondaire

Durant la syphilis secondaire, tous les tests sérologiques, tréponémiques et non tréponémiques sont positifs avec des titres d'anticorps élevés.

Syphilis latente

Au stade de syphilis latente, la positivité du VDRL et du TPHA rend le diagnostic aisé mais avec le temps les titres diminuent et l'interprétation des sérologies devient parfois difficile.

Syphilis tertiaire

En cas de neurosyphilis, les anticorps sont recherchés dans le LCR. Mais comme les anticorps TPHA diffusent du sang vers le LCR, ce test est ininterprétable. Mieux vaudrait Recourir au FTAabs. En pratique, c'est le VDRL qui est utilisé.

Suivi du traitement

L'efficacité du traitement est jugée à l'aide de réactions quantitatives (VDRL + TPHA mais pas de FTA en routine) aux 3e, 6e et 12e mois. Le VRDL est le premier à se négativer après traitement, c'est un bon marqueur de l'efficacité de celui-ci. Le titre du VDRL doit être divisé par quatre à 3 mois, par seize à 6 mois. La négativation du VDRL se produit habituellement dans les 2 ans pour une syphilis primosecondaire, dans les 5 ans pour une syphilis latente (90 % des cas).
La persistance du TPHA à un taux faible est très fréquente, et peut être interprétée comme une « cicatrice sérologique ». Il y a donc peu d'intérêt à surveiller le TPHA comme le veut la coutume.
Chez les personnes exposées ayant une lésion cutanéomuqueuse suspecte, toute nouvelle remontée des anticorps traduit une réinfection. Toute réinfection même purement sérologique doit être traitée.

COMPRENDRE L'INFECTION À VIH

Le virus d'immunodéficience humaine (VIH) est un virus à ARN faisant partie du sous-groupe des lentivirus. On en connaît deux types : VIH-1 de très loin le plus fréquent en France et VIH-2 (présent en Afrique de l'Ouest).

Les cellules cibles du virus sont les cellules porteuses à leur surface de la molécule CD4, qui a une affinité particulière avec la glycoprotéine d'enveloppe du VIH, la gp 120. De nombreuses cellules de l'organisme sont porteuses de la molécule CD4 : les monocytes–macrophages, les cellules de Langerhans cutanées, les cellules microgliales cérébrales et les lymphocytes T CD4+. Ces dernières situées au carrefour de l'immunité cellulaire et humorale jouent un rôle important dans le système immunitaire. Leur destruction progressive par le virus au fil des ans se traduit cliniquement par un « syndrome d'immunodéficience acquis » ou Sida.

L'infection se transmet essentiellement par voie sexuelle (90 % des contaminations), elle s'effectue par rapports hétérosexuels ou homosexuels avec une personne contaminée, certains facteurs locaux augmentant le risque (rapport anal réceptif, lésion génitale, saignement). Le partage de matériel d'injection contaminé par du sang chez les toxicomanes ainsi que l'utilisation de matériel non stérilisé ou de blessures par un instrument souillé de sang contaminé sont également responsables de transmission virale. Le risque de transmission lors de transfusions sanguines est devenu tout à fait exceptionnel.

Depuis plusieurs années, le nombre de séropositivités découvertes en France se situe autour de 6700/an. La moitié des contaminations est consécutive à des rapports hétérosexuels. Les personnes provenant d'Afrique subsaharienne sont parmi les plus touchées (plus de 2000 personnes, la moitié des contaminations hétérosexuelles).

L'infection à VIH évolue classiquement en trois stades : primo-infection, phase d'infection chronique, Sida.

PRIMO-INFECTION

- La primo-infection survient 2 à 8 semaines après la contamination. Elle se traduit dans la moitié des cas par des signes cliniques peu évocateurs faisant penser à une infection saisonnière banale : syndrome grippal accompagné d'une pharyngite douloureuse, éruption maculopapuleuse tronculaire, diarrhée avec douleurs abdominales. Il faut signaler la fréquence des ulcérations buccales ou d'une candidose buccale très évocatrice que les odontologistes connaissent bien.
- On observe également dans la moitié des cas une thrombopénie, une leucopénie (neutropénie et lymphopénie) puis un syndrome mononucléosique et une augmentation modérée des transaminases.

- Le diagnostic peut être porté dès le 10e jour après un contact sexuel dangereux par la mise en évidence dans le sang de l'ARN du VIH et à partir de la 3e semaine par celle des anticorps détectables en Elisa.
- Durant la primo-infection, la contagiosité du patient est particulièrement élevée.

PHASE CHRONIQUE

- Cette phase d'infection chronique « cliniquement peu bruyante » mais « biologiquement active » pendant laquelle persiste la réplication virale dure une dizaine d'années.
- Elle peut être marquée par un syndrome de « lymphadénopathie généralisée persistante » se présentant sous forme d'adénopathies indolores peu volumineuses en général symétriques cervico-axillaires inguinales ou occipitales.
- Une diarrhée chronique, un amaigrissement sont possibles de même que des troubles neurologiques (paralysie faciale, neuropathie périphérique sans cause apparente, myélopathie), ou encore une néphrite avec protéinurie (chez l'Africain surtout). Une candidose buccale, des signes cutanés sont plus évocateurs : dermite séborrhéique de la face, du cuir chevelu, zona, prurigo, condylomes à papillomavirus, molluscum contagiosum. Ou bien une candidose buccale, une leucoplasie chevelue des bords latéraux de la langue (due à l'Epstein-Barr virus) alerte l'odontologiste.
- Durant cette phase, les lymphocytes CD4 diminuent régulièrement de 30 à 100 cellules/µL et par an avec toutefois de grandes variations individuelles : certains patients, progresseurs rapides, développent un Sida en 2 à 3 ans, d'autres, progresseurs lents, restent asymptomatiques plus de 10 ans.
- Le traitement est généralement commencé lorsque la concentration de lymphocytes CD4 est de 350/µL.

SIDA

- Le stade de syndrome d'immunodépression acquise se caractérise par la survenue d'infections opportunistes et de tumeurs liées à l'altération profonde de l'immunité cellulaire.
- Les infections possibles sont nombreuses et diverses. Leur survenue est corrélée avec la concentration des lymphocytes T CD4+ ; entre 500 et 200 CD4/µL apparaissent les tuberculoses pulmonaires ou ganglionnaires, entre 200 et 100 CD4/µL les pneumocystoses pulmonaires (fréquentes : 30 % des pathologies inaugurales du Sida), les toxoplasmoses cérébrales. Au-dessous de 100 CD4/µL se manifestent les infections à cytomégalovirus, rétiniennes ou digestives, les infections à mycobactéries atypiques, les microsporidioses, la leuco-encéphalite multifocal progressive…
- Parmi les tumeurs, il faut citer le syndrome cutané–muqueux de Kaposi, les lymphomes non hodgkiniens, généralement de haute malignité, le cancer invasif du col utérin.

AUJOURD'HUI

Le traitement a heureusement complètement modifié cette évolution catastrophique. Actuellement, les patients traités pour une infection à VIH mènent une vie proche de la normale. Le traitement est capable de réduire beaucoup la réplication virale de sorte que la charge virale devient indétectable dans 75 à 90 % des cas. Certes l'éradication virale n'est pas totale, le génome viral restant intégré à des lymphocytes se répliquant dans les ganglions, la muqueuse digestive, etc. L'affection si redoutée est devenue une maladie chronique qui comporte des risques mais, peut-être, pas beaucoup plus qu'un diabète sucré ou une hypertension artérielle sévères.
Plusieurs travaux sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un traitement précoce dès la primo-infection, ce qui permettrait de protéger précocement le système immunitaire.

RECONNAÎTRE UNE INFECTION À VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus (c'est-à-dire un virus à ARN qui pour se multiplier doit s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte), ayant un tropisme pour les lymphocytes T4 (CD4) qu'il détruit progressivement. Il en résulte une altération des défenses immunitaires susceptible de conduire au Sida en une dizaine d'années. Le VIH est transmis essentiellement par voie sexuelle, mais il est présent dans le sang des personnes infectées et constitue donc un danger pour les chirurgiens et les odontologistes.
Il y a deux types de virus : VIH-1 présent partout dans le monde et VIH-2 présent en Afrique occidentale. Les deux virus n'ont pas la même pathogénicité (VIH-2 est résistant à certains anti-rétroviraux). En France, l'incidence de l'infection à VIH était estimée à 6700 en 2009, dont 1,7 % de cas d'infection à VIH-2.
Le diagnostic de l'infection à VIH repose sur la sérologie ; un patient ayant dans son sérum des anticorps anti-VIH est atteint de l'infection.

CINÉTIQUE DES MARQUEURS DE L'INFECTION

- Pendant la primo-infection, la réplication virale est intense : l'ARN-VIH plasmatique est détectable 7 à 10 jours après le contage.
- Peu après, 15 jours en moyenne après le contage, la réplication virale libère dans le sang et le LCR l'antigène p 24 détectable en Elisa. Il disparaît après la primo-invasion pour ne réapparaître qu'au stade du Sida.
- Entre 3 et 6 semaines après la contamination les anticorps apparaissent dans le sérum. Ils persistent ensuite indéfiniment.

- Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH repose sur la recherche des anticorps organisée en une analyse de dépistage suivie d'une analyse de confirmation sur le même prélèvement.

DÉPISTAGE (PAR UNE TECHNIQUE SENSIBLE)

- La mesure de l'ARN VIH plasmatique peut être proposée en présence de symptômes cliniques ou de notion de contage. Dans la majorité des cas, le dépistage s'adresse à des personnes asymptomatiques et/ou dont la date de contamination n'est pas connue.
- Le dépistage consiste en une recherche des anticorps anti-VIH en Elisa. Les tests de quatrième génération permettent la détection combinée de ces anticorps avec l'antigène p24, au seuil de détection, pour ce dernier, de 20 pg/mL. Les tests Elisa « combinés » peuvent être positifs dès 15 jours après l'infection (mais se positivent en moyenne entre 3 et 6 semaines).
- Les tests Elisa détectent aussi bien les anticorps dirigés contre le VIH-1 groupes M et O que ceux dirigés contre le VIH-2 (mais c'est le Western-Blot qui fera la distinction entre les deux virus).
- En cas de positivité du test de dépistage, un test de confirmation est réalisé sur le même prélèvement.
- Un résultat de sérologie VIH négatif associé à un ARN VIH positif signe une primo-infection en cours.
- Des tests de diagnostic rapide sont maintenant commercialisés qui permettent d'avoir une réponse dans l'heure. Pour le moment, ils ne sont pas réglementairement recommandés en France mais sont utilisés largement dans le dépistage de l'infection à VIH en médecine tropicale. Comme les tests Elisa standard, ils détectent les anticorps 3 semaines à 1 mois après l'infection.

CONFIRMATION (PAR UNE TECHNIQUE SPÉCIFIQUE)

La confirmation du diagnostic fait appel à la technique de l'immuno-empreinte. Elle révèle non plus les anticorps totaux, mais différents anticorps dirigés contre les différentes protéines du virus : protéines virales (Western-Blot) ou protéines recombinantes (immunoblot). Les protéines sont séparées selon un critère de masse par électrophorèse sur gel de polyacrylamide puis transférées sur un « buvard » (blot) de nitrocellulose. La bandelette de nitrocellulose est incubée avec le sérum du patient. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique traduite sous la forme d'une bande colorée :

- quand aucune bande ne correspond à une protéine virale, le résultat est négatif ;
- le test est positif si le sérum contient au moins deux bandes correspondant à deux anticorps dirigés contre une protéine de l'enveloppe (anticorps anti-Gp120 ou Gp160 ou Gp41 du VIH-1) et une bande correspondant à un anticorps dirigé contre les protéines de core codées par le gène gag (anticorps anti-p24 ou p55 ou p17 du VIH-1) ou codées par le gène pol (anticorps anti-p34 ou p68). En cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement est réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité. Sur ce second prélèvement est réalisé à nouveau un test Elisa recherchant les anticorps anti-p24 et anti-VIH. S'il est positif, l'infection à VIH est définitivement confirmée ;
- si le sérum ne contient que des anticorps dirigés contre une seule classe de protéines, il est dit indéterminé ce qui peut correspondre à une primo-infection ou à une infection à VIH-2. Il convient alors de procéder à une détection de l'ARN viral plasmatique et un Western-Blot VIH-2 ;
- un test Elisa négatif ou faiblement positif, avec Western-Blot négatif ou incomplet et ARN VIH positif et/ou Ag p24 positif traduit une primo-infection.

☑ *Remarque*

En cas d'exposition au risque d'infection à VIH, à la suite d'une blessure accidentelle au cours de soins délivrés à un patient porteur du virus, il est indispensable de consulter avant la 48e heure afin de débuter un traitement. Les services d'urgence des hôpitaux ont les moyens nécessaires pour débuter un traitement rapidement et avec efficacité. S'adresser à l'un d'entre eux.

This page intentionally left blank

CHAPITRE

3

Maladies cardiovasculaires

PLAN DU CHAPITRE

3.1 Athérosclérose

- COMPRENDRE L'ATHÉROSCLÉROSE
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DU CHOLESTÉROL
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CHOLESTÉROL DES HDL ET DES LDL
- INTERPRÉTER UNE ÉLECTROPHORÈSE DES LIPOPROTÉINES SÉRIQUES (LIPOPROTÉINOGRAMME)
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DES TRIGLYCÉRIDES

3.2 Cœur

- INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DU BNP
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES CK (CPK)

3.3 Hypertension artérielle

- DÉFINITION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ALDOSTÉRONE
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES CATÉCHOLAMINES LIBRES URINAIRES

3.4 Thrombophilie

- QU'EST-CE QU'UNE THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE ?
- INTERPRÉTER UN DÉFICIT EN PROTÉINE C
- INTERPRÉTER UNE RÉSISTANCE À LA PROTÉINE C
- INTERPRÉTER UN DÉFICIT EN PROTÉINE S

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

3.1 Athérosclérose

COMPRENDRE L'ATHÉROSCLÉROSE

L'athérosclérose est une maladie de la tunique interne (intima) des artères de moyen et de gros calibre. Touchant notamment les artères coronaires, les artères cérébrales et les artères des membres inférieurs, elle est due à une accumulation de lipides dans la paroi artérielle. Avec le temps, elle réduit progressivement le calibre des artères et conduit à leur obstruction par des caillots. Elle est à l'origine de ce que l'on désigne sous le nom de maladies cardiovasculaires qui restent la première cause de décès en France (par infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral).

L'athérosclérose se manifeste, chez l'homme, entre 20 et 30 ans, par la formation de plaques d'athérome sur l'aorte abdominale et les artères coronaires et, entre 30 et 40 ans, sur les artères cérébrales et iliaques. Elle se constitue plus tardivement chez la femme protégée par les œstrogènes.

L'athérosclérose a plusieurs causes. C'est une maladie « multifactorielle » :

- la première cause est le tabac qui joue un rôle majeur dans la survenue des complications cardiovasculaires : d'une part en activant les plaquettes sanguines, ce qui favorise la formation de caillots, d'autre part en favorisant la vasoconstriction des coronaires et des artères des jambes ;
- le deuxième facteur de risque est l'hypertension artérielle qui impose des contraintes mécaniques aux artères et favorise l'hypertrophie cardiaque. L'hypertension est particulièrement nocive pour les artères cérébrales ;
- le diabète qu'il soit de type 1 ou de type 2, troisième facteur de risque, est responsable d'une athérosclérose diffuse ;
- le dernier facteur de risque est représenté par l'excès de lipides circulants dans le sang et en particulier l'excès de cholestérol.

Dans le sang, les lipides, insolubles dans l'eau, circulent au sein de lipoprotéines.

Celles-ci sont désignées par leur densité en ultracentrifugation analytique. Les lipoprotéines de très petite densité sont les VLDL *(very low density lipoproteins)*. Puis viennent les lipoprotéines de basse densité, les LDL lipoprotéines *(low density lipoproteins)*, les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL lipoprotéines) et les lipoprotéines de haute densité ou HDL.

Les lipoprotéines de basse densité (LDL lipoprotéines) transportent la majeure partie du cholestérol circulant.

La première étape de l'athérosclérose est l'accumulation de cholestérol dans l'intima artérielle. Le phénomène est en relation directe avec la concentration des lipoprotéines de basse densité.

Le cholestérol de ces LDL lipoprotéines, le LDL-cholestérol, est le cholestérol athérogène, le « mauvais » cholestérol : les préventions primaire et secondaire du risque cardiovasculaire passent donc par une diminution du taux de LDL-cholestérol.
Le cholestérol contenu dans les lipoprotéines de haute densité (HDL ou *high density lipoproteins*) réduit en revanche le risque de complications cardiovasculaires. Le HDL-cholestérol est un « bon cholestérol ». Une diminution de la concentration en HDL-cholestérol augmente le risque cardiovasculaire.
La prévention des maladies cardiovasculaires passe donc par la recherche, chez l'homme avant 45 ans et chez la femme avant 55 ans, d'anomalies lipidiques (presque toujours primitives, familiales). L' « exploration d'une anomalie lipidique » (EAL) comporte par convention le dosage du cholestérol, des triglycérides, du cholestérol des LDL et du cholestérol des HDL. *Cf.* modalités dans les p. 31 à 36.

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DU CHOLESTÉROL

POUR MÉMOIRE

Chacun le sait, l'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'athérosclérose comme l'ont établi de grandes enquêtes épidémiologiques.
Dans le sang, le cholestérol est transporté essentiellement par les lipoprotéines de basse densité (en ultracentrifugation) ou LDL. Les LDL délivrent le cholestérol aux tissus par l'intermédiaire d'un récepteur qui permet son entrée dans les cellules.
Une plus petite fraction du cholestérol est transportée par les lipoprotéines de haute densité ou HDL du cholestérol plasmatique.

Valeurs usuelles

- **Cholestérol total :**
 - les valeurs usuelles dépendent de l'âge (faibles à la naissance, augmentant en moyenne de 0,50 mmol/L tous les 10 ans de 30 à 60 ans, maximum à 60 ans) et du sexe (plus basses chez la femme) ;
 - chez l'adulte, en l'absence d'autres facteurs de risque, on peut retenir comme valeur supérieure de la normale : 5 mmol/L (2 g/L) ;
 - facteurs de conversion : g/L × 2,58 = mmol/L *et* mmol/L × 0,387 = g/L.
- **HDL-cholestérol :**
 - homme : > 1 mmol/L (0,40 g/L) ;
 - femme : > 1,3 mmol/L (0,50 g/L).
- **LDL-cholestérol :** chez l'adulte, avant 50 ans < 1,60 g/L (4,1 mmol/L).

Les notions de seuil recommandé et de seuil d'intervention thérapeutique tendent à remplacer les valeurs usuelles.

CLINIQUE : L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE (CHOLESTÉROL > 5,5 MMOL/L)

Aspects génétiques

Hypercholestérolémies monogéniques

Certaines hypercholestérolémies sont familiales, monogéniques (transmises par un seul gène). Elles sont rares mais ce sont les plus graves.

Elles sont dues, dans la plupart des cas, à une mutation du gène codant pour le récepteur cellulaire des LDL. C'est grâce à ce récepteur que les LDL circulantes sont internalisées dans les cellules. En cas de déficit complet ou partiel des récepteurs, les LDL s'accumulent dans le sang et les parois artérielles ; hypercholestérolémie et athérosclérose sont précoces.

Dans la forme homozygote, surviennent dès l'enfance des dépôts cutanés et tendineux de cholestérol (xanthomatose cutanéotendineuse hypercholestérolémique familiale). Les accidents coronariens se produisent avant 20 ans. Le LDL cholestérol dépasse 5 g/L.

Dans la forme hétérozygote, la maladie est moins sévère. Elle se traduit une fois sur deux par des xanthomes tendineux des achilléens et des extenseurs des doigts (xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale). Elle se complique, entre 40 et 50 ans chez l'homme et à la ménopause chez la femme, d'athérosclérose coronarienne. Le LDL-cholestérol est compris entre 2 et 4,5 g/L.

Plus rarement, l'anomalie génétique porte non pas sur le récepteur mais sur l'apolipoprotéine B100. Sa traduction clinique est la même que l'hypercholestérolémie familiale par mutation du gène du récepteur des LDL, avec toutefois des xanthomes moins nombreux et plus tardifs. L'élévation du LDL-cholestérol se situe entre 2 et 2,8 g/L.

Hypercholestérolémies polygéniques

La grande majorité des hypercholestérolémies sont polygéniques. Elles n'ont pas de caractère familial, résultant de l'interaction de multiples gènes avec des facteurs environnementaux, ce qui conduit à une surproduction de LDL. Elles sont athérogènes, les complications survenant à un âge plus ou moins tardif selon le degré de l'élévation du cholestérol. Les xanthomes tendineux sont absents mais un xanthélasma et/ou un arc cornéen sont possibles. L'élévation du cholestérol est moyenne ou modérée (entre 5,5 et 9 mmol/L).

Aspects phénotypiques

Une hypercholestérolémie peut être pure ou associée à une élévation des triglycérides.

Hypercholestérolémie pure (type II A dans la classification de Frederickson)

- Elle est due à une élévation exclusive des LDL.
- Le sérum est toujours clair à jeun. L'hypercholestérolémie est isolée, sans élévation des triglycérides, et demeure fixe dans le temps. Apolipoprotéine B et cholestérol des LDL sont élevés. Le cholestérol des HDL et l'apolipoprotéine AI sont normaux ou diminués.
- L'intensité et la précocité du risque d'athérosclérose sont proportionnelles à la cholestérolémie.

Hypercholestérolémie avec hypertriglycéridémie ou mixte ou combinée (type IIB dans la classification de Frederickson)

- Elle est due à une élévation des LDL et des VLDL associée à une hypertriglycéridémie.
- L'hypertriglycéridémie fluctue d'un prélèvement à l'autre, de sorte que le sérum est tantôt clair, tantôt lactescent. HDL et apoA sont en général diminuées.
- Cette forme s'associe souvent à une hyperglycémie avec insulinorésistance dans le cadre du « syndrome X » décrit par Heaven en 1974.

Prévention des maladies cardiovasculaires

- La prévention des cardiopathies ischémiques comprend la recherche d'une hypercholestérolémie au même titre que celle des autres facteurs de risque de l'athérome : antécédents familiaux, tabagisme, hypertension, etc.
- Il est recommandé de pratiquer une EAL (exploration d'une anomalie lipidique) comportant l'aspect du sérum, le dosage du cholestérol total, des triglycérides, du HDL-cholestérol, le calcul ou le dosage de la concentration du LDL-cholestérol.
- Il est inutile de refaire un bilan lipidique avant l'âge de 45 ans chez l'homme, 55 ans chez la femme, sauf en cas de survenue de signes cliniques d'athérosclérose. Un bilan pathologique doit être confirmé sur un second prélèvement obtenu après un jeûne strict de 12 heures.

Bilan lipidique normal

Ce bilan lipidique peut être considéré comme normal si :

- cholestérol total < 2 g/L (5 mmol/L) ;
- LDL-cholestérol ≤ 1,6 g/L (4,1 mmol/L) ;
- HDL-cholestérol > 0,40 g/L (1 mmol/L) ;
- triglycérides < 1,5 g/L (1,7 mmol/L).

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CHOLESTÉROL DES HDL ET DES LDL

RAPPELS

Dans le sang, le cholestérol circule au sein de lipoprotéines classées principalement selon leur densité déterminée en ultracentrifugation analytique. On distingue ainsi des lipoprotéines de haute densité ou HDL *(high density lipoprotein)*, de basse densité ou LDL *(low density lipoprotein),* de très basse densité ou VLDL *(very low density lipoprotein)*. Les études épidémiologiques ont montré que l'augmentation des lipoprotéines légères (LDL, VLDL) était un facteur d'athérome, et qu'à l'inverse l'élévation des lipoprotéines lourdes (HDL) était un facteur protecteur, anti-athérogène. Le dosage du cholestérol des HDL d'une part et des LDL d'autre part permet donc de mieux évaluer le risque cardiovasculaire.

CHOLESTÉROL DES HDL

Cholestérol des HDL : valeurs usuelles

- Homme : 1 à 1,3 mmol/L (0,40 à 0,50 g/L ; plus de 40 mg/dL).
- Femme : 1,3 à 1,6 mmol/L (0,50 à 60 g/L ; plus de 50 mg/dL).
- Facteurs de conversion : g/L × 2,58 = mmol/L *et* mmol/L × 0,387 = g/L.

Ces valeurs du HDL-cholestérol ne sont valables que si la précipitation des lipoprotéines légères, VLD et LDL, est totale. Ce n'est pas le cas lorsqu'elles sont très augmentées. Ne pas retenir les résultats si la triglycéridémie dépasse 4 mmol/L.

Clinique

Hypo-HDL-cholestérolémie

Dans la population générale, il existe une corrélation inverse entre la concentration de HDL-cholestérol et l'incidence des cardiopathies ischémiques aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Un HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/L (35 mg/dL) constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires quel que soit la concentration de LDL-cholestérol. (AFssaps)

Le risque est majoré en cas d'association à un « syndrome métabolique » défini par la présence de trois au moins des critères suivants :

- HDL - cholestérol < 0,40 g/L chez l'homme, < 0,50 g/L chez la femme ;
- triglycérides > 1,50 g/L ;
- glycémie > 1,10 g/L ;

- pression artérielle (PA) > 130/85 mmHg ;
- tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 89 cm chez la femme.

Hyper-HDL-cholestérolémie

Elle s'observe dans les hyperalphalipoprotéinémies familiales, de transmission autosomique dominante, et dont le gène reste inconnu. Le HDL-cholestérol est supérieur à 0,7 g/L chez l'homme, à 0,8 g/L chez la femme. Ces hypercholestérolémies familiales ne sont pas dangereuses. Il convient de les respecter.
Dans la population générale, une concentration de HDL-cholestérol supérieure ou égale à 0,60 g/L est un facteur de protection cardiovasculaire.

CHOLESTÉROL DES LDL

Cholestérol des LDL : valeurs usuelles

- Chez l'adulte, avant 50 ans, < 1,60 g/L (4,1 mmol/L).
- Le cholestérol LDL est difficile à doser. Aussi est-il calculé selon la formule de Friedewald, valable si les triglycérides sont < 3,4 g/l (3,75 mmol/l) :
 - C-LDL = (CT) – (C-HDL) – (TG/5) pour une expression en mg/L ;
 - C-LDL = (CT) – (C-HDL) – (TG/2,22) pour une expression en mmol/L.

Clinique

Le LDL-cholestérol est athérogène. Aussi le traitement préventif des maladies cardiovasculaires vise-t-il à abaisser cette fraction.
L'Afssaps a proposé, en 2005, d'adapter le traitement (une statine presque toujours) à cinq niveaux « cibles » de LDL-cholestérol (tableau 3.1).

Tableau 3.1
Niveaux cibles de LDL-cholestérol.

Facteurs de risque	LDL-cholestérol souhaitable
Aucun	2,20 g/L (5,7 mmol/L)
Un seul	1,90 g/L (4,9 mmol/L)
Deux	1,60 g/L (4,1 mmol/L)
Plus de deux	1,30 g/L (3,4 mmol/L)
Antécédents cardiovasculaires	1 g/L (2,6 mmol/L)

Il est recommandé aux patients à haut risque cardiovasculaire (patients en prévention secondaire et patients diabétiques) de respecter en outre les critères suivants :

- PA < 130/80 mmHg ;
- glycémie à jeun < 6 mmol/L ;
- HbA1c < 6,5 %.

INTERPRÉTER UNE ÉLECTROPHORÈSE DES LIPOPROTÉINES SÉRIQUES (LIPOPROTÉINOGRAMME)

POUR MÉMOIRE

L'électrophorèse permet de séparer les différentes fractions lipoprotéiniques du sang. Les HDL, les plus riches en protéines, migrent le plus loin, les chylomicrons, les plus pauvres en protéines, restent près de la ligne de départ.
L'électrophorèse peut se faire soit sur gel d'agarose (technique la plus utilisée), soit sur gel de polyacrylamide (qui sépare les particules selon leur taille indépendamment de leur charge). Après migration, une coloration spécifique est appliquée. Le patient doit être à jeun depuis au moins 12 heures.

Lipidogramme : valeurs usuelles

En électrophorèse sur agarose, on trouve successivement, dans le sens de la migration électrophorétique, trois bandes :

- celle des bêtalipoprotéines ou LDL, étroite et très colorée ;
- celle des pré-bêtalipoprotéines ou VLDL, étroite et faiblement colorée ;
- et, la plus éloignée et la plus large, celle des alpha-lipoprotéines ou HDL.

CLINIQUE

Actuellement, aucune classification des hyperlipidémies primaires n'est satisfaisante. Celle qui repose sur l'électrophorèse des lipoprotéines, due à Frederickson et adoptée par l'OMS, reste la plus acceptée. Elle comporte six types de fréquence très inégale :

- le type I (très rare), ou hyperchylomicronémie ou hyperlipémie dépendante des graisses, est caractérisé par une large bande de chylomicrons (normalement absents d'un sérum à jeun). La maladie, de transmission autosomique récessive, est due à un déficit en lipoprotéine-lipase. Faute d'hydrolyse des VLDL se produit une accumulation de triglycérides (> 40 g/L). La maladie se signale, après l'âge de 10 ans, par une xanthomatose cutanée et des poussées de pancréatite. Elle dépend des graisses et régresse avec le régime ;

- le type IIa ou hypercholestérolémie pure (fréquente) se traduit par une xanthomatose tendineuse et une athérosclérose très précoce dans les formes majeures et par une athérosclérose dans les formes mineures (*cf.* p. 30). L'élévation du cholestérol, isolée, porte surtout sur le cholestérol LDL. Le sérum reste clair. Les triglycérides sont normaux ;
- le type IIb ou hyperlipidémie combinée est une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie. Les VLDL et les LDL sont augmentées ;
- le type III (rare) est marqué par une bande large *(broad beta band)* soudant les LDL et les VLDL par accumulation des IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire) se traduisant par des xanthomes éruptifs, un cholestérol et des triglycérides élevés, il est lié à une apolipoprotéine E anormale ;
- le type IV ou hypertriglycéridémie endogène, fréquent, se traduit par une augmentation isolée des pré-bêtalipoptotéines. La maladie est due à une surproduction hépatique de VLDL. Elle se traduit par une importante hypertriglycéridémie dépendant des glucides ou de l'alcool ;
- le type V (rare) associe les anomalies du type I et du type IV.

Les hyperlipoprotéinémies du type II et IV sont – de loin – les plus fréquentes (99 % des patients).

INTERPRÉTER UN DOSAGE DES TRIGLYCÉRIDES

POUR MÉMOIRE

Les triglycérides servent de réserve énergétique. Ils ont une double origine : exogène (aliments) et endogène (synthèse hépatique).
Ils sont dosés dans le cadre d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL).

Triglycérides : valeurs usuelles

- < 1,5 g/L (1,7 mmol/L).
- Seuil d'intervention thérapeutique (consensus ARCOL) : 2 g/L (2,3 mmol/L).
- Facteurs de conversion : g/L × 1,143 = mmol/L *et* mmol/L × 0,875 = g/L.

CLINIQUE

Hypertriglycéridémies secondaires

Une hypertriglycéridémie de l'ordre de 2 à 3 g/L (2,3 à 3,4 mmol/L), est fréquemment rencontrée dans les diabètes mal équilibrés, l'alcoolisme aigu, l'hypothyroïdie, les syndromes néphrotiques, la grossesse (où l'hyperœstrogénie augmente la synthèse des VLDL). Elle est favorisée par une alimentation riche en sucres ou en alcool.

Hypertriglycéridémies primitives

Parmi les hypertriglycéridémies primitives familiales, seules sont fréquentes celles des hyperlipoprotéinémies de type IV et II b de la classification de Frederickson.

- L'hypertriglycéridémie endogène (type IV), se traduit par un sérum trouble à jeun, une élévation des triglycérides entre 2 et 10 g/L (12 mmol/L). Le cholestérol est normal et les pré-bêtalipoprotéines augmentées sur le lipoprotéinogramme. Cette affection à transmission autosomique dominante est vraisemblablement causée par une hyperproduction hépatique de VLDL. Le risque de pancréatite est grand. Les poussées sont le plus souvent provoquées par l'alcool ou l'abus de glucides.
- L'hyperlipidémie de type III est rare et caractérisée par une élévation des triglycérides et du cholestérol, une bande anormalement large *(broad beta band)* soudant les LDL et les VLDL à l'électrophorèse, due à une accumulation des IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire). Elle est liée à une apolipoprotéine E anormale qui peut être phénotypée. Elle est très athérogène.
- L'hyperlipidémie combinée familiale de type IIb, très fréquente, associe une hypertriglycéridémie modérée, inférieure à 5 mmol/L, et une hypercholestérolémie. Le cholestérol des LDL et l'apolipoprotéine B sont élevés. L'hypertriglycéridémie fluctue d'un examen à l'autre, avec tantôt un sérum clair, tantôt un sérum lactescent. Cette forme s'associe souvent à une obésité androïde avec insulinorésistance et une HTA. Ce « syndrome X » (ou métabolique) proche du diabète de type 2 est aggravé par l'alcool. L'hypertriglycéridémie y constitue un facteur de risque indépendant.
- L'hypertriglycéridémie exogène ou de type I ou hyperchylomicronémie isolée est exceptionnelle. Survenant chez l'enfant après l'âge de 10 ans, la maladie se signale par une xanthomatose cutanée et des douleurs abdominales survenant après les repas gras. La maladie est due à un déficit en lipoprotéine-lipase. Faute d'hydrolyse des VLDL se produit une accumulation de triglycérides (> 40 g/L). Le sérum est lactescent et après décantation, à + 4°, un surnageant crémeux (chylomicrons) apparaît alors que le sérum sous-jacent est clair. À l'électrophorèse, il existe une bande de chylomicrons (normalement absents d'un sérum à jeun). Un régime pauvre en graisses fait rapidement baisser la triglycéridémie. Elle n'est pas athérogène et son risque principal est la pancréatite aiguë.
- L'hyperlipidémie de type V, également exceptionnelle, survient chez l'adulte. Elle associe une hypertriglycéridémie liée à un excès de VLD (pré-bêta à l'électrophorèse) et une hyperchylomicronémie. Le sérum est opalescent et, après décantation, laisse apparaître un anneau crémeux surnageant et un sérum sous-jacent opalescent. Elle dépend des graisses et des glucides.

3.2 Cœur

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DU BNP

POUR MÉMOIRE

Le facteur natriurétique de type B ou BNP *(brain natriuretic peptide)*, initialement isolé à partir du cerveau de porc (d'où son nom), est un peptide synthétisé par les myocytes des oreillettes et des ventricules cardiaques, sous l'effet de l'élévation des pressions ventriculaires et de l'étirement des cellules cardiaques.

Le BNP est sécrété sous la forme d'un pro-BNP secondairement clivé en une molécule active, le BNP, et un fragment N-terminal inactif, le NT-pro-BNP. Le dosage de l'une ou l'autre forme donne des renseignements équivalents. Mais la demi-vie du NT-pro-BNP étant 3 à 4 fois plus longue que celle du BNP, la concentration du NT-pro-BNP circulant est supérieure à celle du BNP.

La concentration plasmatique de BNP s'élève avec l'âge. Elle est plus élevée chez la femme.

BNP et NT-pro-BNP sont des marqueurs de la dysfonction du ventricule gauche.

BNP et NT-Pro-BNP : valeurs usuelles

À titre indicatif, chez l'adulte (plusieurs méthodes de dosage).

BNP :

- après 55 ans :
 - < 50 pg/mL (ng/L) chez l'homme,
 - < 75 pg/mL chez la femme ;
- après 75 ans :
 - < 75 pg/mL chez l'homme,
 - < 95 pg/mL chez la femme.

NT-pro-BNP :

- après 55 ans :
 - < 125 pg/mL chez l'homme,
 - < 200 pg/mL chez la femme ;
- après 75 ans : < 300 pg/mL.

Certains laboratoires expriment les résultats en pmol/L.

Facteur de conversion : 1 pg/mL = 0,29 pmol/L.

CLINIQUE

Insuffisance cardiaque

Le dosage du BNP contribue au diagnostic d'insuffisance cardiaque, surtout chez les patients présentant un symptôme peu spécifique comme une dyspnée isolée. En effet, un BNP inférieur à 100 pg/mL (ou un NT-pro-BNP < 300 pg/mL) permet d'éliminer avec une grande probabilité le diagnostic d'insuffisance cardiaque (valeur prédictive négative > 90 %).
En revanche, ce diagnostic est très probable lorsque le BNP est supérieur à 400 pg/mL (ou le NT-pro-BNP > 900–1500 pg/mL selon l'âge).
Entre 100 et 400 pg/mL, il n'est pas possible de conclure formellement. Une échographie est indiquée qui détermine la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche, et les pressions artérielles pulmonaires.
BNP et NT-pro-BNP sont également des marqueurs pronostiques de morbidité et de mortalité de l'insuffisance cardiaque quelles que soient les causes de l'insuffisance cardiaque.
Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, le BNP est enfin un marqueur du risque de mort subite (généralement due à une fibrillation ventriculaire) et, pour certains, il permet de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'un défibrillateur implantable.

Syndromes coronariens aigus

La concentration de BNP ou de NT-pro-BNP est élevée dans les syndromes coronariens aigus (SCA). Le pic de BNP/NT-pro-BNP est observé 24 h après l'apparition des symptômes. C'est un marqueur utile en cas de SCA sans élévation du segment ST, permettant une meilleure stratification du risque (risque majoré si BNP > 80 pg/mL).
Après son augmentation, le BNP revient à la normale en 4 à 5 semaines.

☑ ***Remarques***

- L'élimination du BNP et du NT-pro-BNP est rénale ; une insuffisance rénale sévère élève le BNP et le NT-pro-BNP. Les deux marqueurs gardent une valeur discriminative mais les concentrations–seuils sont plus élevées.
- Le BNP est synthétisé en partie par le ventricule droit ; une surcharge volumétrique du ventricule droit secondaire à une embolie pulmonaire, ou une insuffisance respiratoire, augmente le BNP et le NT-pro-BNP.
- Un sepsis ou une inflammation importante induisent une production de cytokines qui augmentent le BNP et le NT-pro-BNP en dehors de toute insuffisance cardiaque.
- L'obésité s'accompagne d'une diminution de concentration du BNP à la fois chez les insuffisants cardiaques et chez les sujets sains.
- Une concentration de BNP doit donc être interprétée en fonction du contexte clinique.

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES CK (CPK)

RAPPELS

La créatine-kinase (CK) est très répandue dans le muscle, le myocarde et le cerveau. Elle est formée de deux sous-unités M *(muscle)* et B *(brain)* qui sont à l'origine de trois iso-enzymes : MM (muscle squelettique), BB (cerveau), MB (myocarde).

CK : valeurs usuelles

- Avec les méthodes recommandées par la Société française de biologie clinique à la température de 30 °C : 15 à 150 UI/L chez l'adulte.
- Les CK sont très augmentées chez le nouveau-né et restent élevées jusqu'à l'âge de 1 an.

Attention : une injection intramusculaire est susceptible de multiplier par 2 ou 3 les valeurs normales. Il en est de même des efforts physiques importants précédant l'examen.

CLINIQUE

Infarctus du myocarde

L'isoforme MB (retrouvée en grande quantité mais non majoritairement dans le myocarde) s'élève en cas d'infarctus du myocarde. L'élévation des CK est moins précoce que celle des troponines qui sont en outre plus spécifiques. Aussi le dosage des troponines est-il actuellement préféré pour le diagnostic d'infarctus myocardique.

Surveillance d'un traitement par les statines

Les statines, médicaments majeurs du traitement hypocholéèrolémiant, sont susceptibles de provoquer des myalgies, des myosites et exceptionnellement des rhabdomyolyses (lyse musculaire intense et brutale avec myoglobinurie). Le dosage des CK concourt à la prévention de ce risque.

Il est recommandé de doser systématiquement les CK avant un traitement par une statine chez tout patient de plus de 70 ans, chez les sujets suivis pour une insuffisance rénale, une hypothyroïdie non traitée, un alcoolisme ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire. Des CK élevées ($> 5 \times N$), à deux dosages à 1 semaine d'intervalle, contre-indiquent le traitement.

L'apparition de myalgies, de crampes ou de faiblesses musculaires chez un patient prenant des statines impose également un dosage des CK et l'arrêt du traitement si elles sont élevées.

Maladies musculaires

Les CPK sont des marqueurs des maladies musculaires.
Dans la maladie de Duchenne, les CK MM sont très augmentées (50 à 100 fois la normale), mais cette élévation n'est pas requise pour le diagnostic. La maladie récessive, liée à l'X, débute à l'âge de 2–3 ans par des chutes. Elle se traduit par un déficit musculaire prédominant à la ceinture pelvienne et aux membres inférieurs donnant une démarche dandinante.
L'élévation des CK est moins marquée dans la maladie de Landouzy-Déjerine ou dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique dominante se traduisant par une faiblesse des muscles du visage qui diminue la mobilité faciale et des muscles de la ceinture scapulo-humérale qui projette les épaules en avant en faisant saillir les omoplates.
Au cours des maladies musculaires inflammatoires, polymyosites et dermatomyosites, les CK sont nettement augmentées et leur dosage permet de suivre l'évolution sous traitement. Les polymyosites se manifestent par un déficit douloureux des ceintures. Les dermatomyosites se traduisent en outre par un érythème périorbitaire en lunette et de la sertissure des ongles.

3.3 Hypertension artérielle

DÉFINITION DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente.
Elle se définit par la constatation à trois reprises, en trois examens différents, d'une pression artérielle supérieure à 140/90 mm de mercure ; elle constitue, dans nos sociétés occidentales, un facteur de risque cardiovasculaire majeur.

CONSÉQUENCES DE L'HYPERTENSION

Les cardiopathies ischémiques, angor, infarctus du myocarde, mort subite, sont les complications les plus fréquentes de l'HTA. L'HTA demeure la première cause d'insuffisance cardiaque : elle augmente le risque d'insuffisance cardiaque d'un facteur 2 chez l'homme, 3 chez la femme. L'HTA retentit sur le cœur par deux mécanismes :

- l'un est lié aux modifications des conditions de charge du ventricule gauche à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) majorant le risque d'ischémie myocardique ;
- l'autre est le développement accéléré d'une athérosclérose coronaire.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la troisième cause de mortalité dans les pays industriellement développés. L'hypertension artérielle multiplie par quatre le risque d'AVC quel que soit l'âge, encore en raison de l'athérosclérose qu'elle contribue à développer sur les artères carotides et cérébrales.
L'hypertension accélère l'évolution des néphropathies vers l'insuffisance rénale. Cela est particulièrement vrai pour les néphropathies glomérulaires.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE

Habituellement, l'hypertension artérielle n'a aucune cause identifiable (95 % des cas). Elle est dite « essentielle » ou « commune » et considérée comme liée à une combinaison de facteurs constitutionnels et environnementaux. Mais s'il est admis que l'hypertension dépend pour une part de facteurs héréditaires, il n'a pas été possible jusqu'ici d'identifier des gènes de prédisposition à l'hypertension. Parmi les facteurs environnementaux figurent l'obésité, une alimentation riche en sel, la sédentarité. L'hypertension essentielle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme et augmente avec l'âge.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE SECONDAIRE

Très peu souvent l'hypertension artérielle a une cause précise, très peu souvent elle est « secondaire ». L'hypertension artérielle secondaire concerne au plus 5 % des hypertensions. Mais elle mérite d'être connue car le traitement de sa cause est susceptible de la guérir.

Hypertension artérielle toxique

L'hypertension artérielle secondaire la plus fréquente est due à l'abus d'alcool, une cause trop souvent méconnue. L'emploi inadapté de certains médicaments, comme les corticoïdes, ou les vasoconstricteurs, l'usage de boissons destinées à remplacer l'alcool et contenant de la réglisse (pastis sans alcool) sont également des causes à rechercher avant de se lancer dans des explorations complexes.

Hypertension artérielle secondaire à une néphropathie

L'hypertension artérielle complique précocement les glomérulonéphrites chroniques. La protéinurie en est le signe majeur, souvent associée à une hématurie microscopique. Le diagnostic en est porté, chez l'adulte, par une ponction–biopsie rénale.

L'hypertension est rare au cours des néphrites interstitielles, des néphropathies obstructives uni- ou bilatérales (uropathies malformatives, reflux, lithiases négligées) et de l'amylose rénale.

Hypertension rénovasculaire

L'hypertension rénovasculaire est liée à un hyper-réninisme secondaire à l'ischémie rénale que provoque une sténose de l'artère rénale. La sténose est habituellement proximale athéromateuse ; dans un tiers des cas, elle est faite d'une dysplasie comme on en observe chez la femme de 25 à 40 ans.
La maladie parfois suspectée sur le contexte clinique, l'existence d'un petit rein unilatéral et la présence d'un hyperaldostéronisme secondaire, est reconnue en imagerie (échographie, IRM, surtout artériographie rénale). Si elle est suffisamment précoce, la cure de la sténose par dilatation endoluminale ou revascularisation chirurgicale guérit l'hypertension.

Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur médullosurrénalienne sécrétant des catécholamines. Il se révèle par une hypertension artérielle typiquement paroxystique mais le plus souvent permanente accompagnée de céphalées, de palpitations et de sueurs. Son diagnostic repose sur le dosage urinaire des catécholamines. La tumeur est localisée par le scanner thoraco-abdominal. Dans 15 % des cas, elle est extrasurrénalienne due à un paragangliome sympathique. L'ablation chirurgicale de la tumeur guérit l'hypertension.

Hyparaldostéronisme primaire

Un hyperaldostéronisme peut être dû à un adénome corticosurrénal (syndrome de Conn) ou à une hyperplasie corticosurrénale bilatérale. Un hyperaldostéronisme est suspecté lorsqu'une hypertension, souvent sévère et/ou précoce s'accompagne d'une hypokaliémie < 3,5 mmol/L (la kaliémie est systématiquement dosée avant de traiter une hypertension) avec kaliurèse inadaptée < 30 mmol/L. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une aldostérone élevée au-delà de 15 ng/100 mL en position couchée contrastant avec une activité rénine basse < 10 ng/L. L'adénome ou l'hyperplasie sont révélés par le scanner abdominal. Le traitement d'un adénome est chirurgical, celui d'une hyperplasie médical.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ALDOSTÉRONE

POUR MÉMOIRE

Sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale, l'aldostérone augmente la réabsorption tubulaire du sodium, et provoque une excrétion de potassium. Elle participe ainsi à la régulation de la TA et c'est à ce titre d'« hormone de l'hypertension »

qu'elle est dosée. Sa sécrétion est sous la dépendance du système rénine–angiotensine (SRA), aussi son dosage est-il couplé à celui de la rénine.
Le dosage s'effectue après arrêt des antihypertenseurs, chez un patient suivant un régime normosodé (natriurèse < 150 mmol) et enrichi en potassium (kaliémie > 3,6 mmol/L). Deux prélèvements sont réalisés l'un sur le sujet couché au moins depuis 1 heure ; le second après 1 heure de déambulation.

Aldostérone : valeurs usuelles

- Variables selon les laboratoires.
- En moyenne, en régime normosodé :
 - sujet couché : 55 à 380 pmol/L (20 à 140 pg/mL) ;
 - sujet debout : 100 à 600 pmol/L (30 à 220 pg/mL).
- Dans les urines : 2 à 18 µg/24 h (pour une créatininurie comprise entre 7 et 30 mmol/24 h).
- Au troisième trimestre de la grossesse, la concentration d'aldostérone est multipliée par deux.
- Facteur de conversion : pg/mL × 2,77 = pmol/L.

CLINIQUE

Hyperaldostéronismes

Hyperaldostéronismes primaires (aldostérone augmentée, rénine basse)

Le dosage de l'aldostérone est surtout utilisé pour rechercher un hyperaldostéronisme primaire lorsqu'une hypertension artérielle s'accompagne d'une hypokaliémie avec alcalose et kaliurèse conservée (> 30 mmol/24 h).
Si la rénine est basse (moins de 10 pg/mL en position couchée) et l'aldostérone augmentée (> 180 pg/mL ou 500 pmol/L), le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est probable. Il est confirmé par un rapport aldostérone sur rénine (AP/ARP) nettement augmenté (ce rapport diffère d'une technique de dosage à l'autre : se renseigner auprès du laboratoire).
L'hyperaldostéronisme primaire peut être dû à un adénome unilatéral de la corticosurrénale (syndrome de Conn) curable par la chirurgie, ou à une hyperplasie des deux glandes surrénales, relevant d'un traitement médical.
La distinction entre adénome et hyperplasie est difficile, assurée par des services spécialisés au moyen de tests dynamiques et d'examens d'imagerie spécifiques.

Hyperaldostéronismes secondaires (aldostérone augmentée, rénine augmentée)

Les hyperaldostéronismes secondaires que traduisent une aldostérone augmentée et une rénine élevée sont, de loin, les plus nombreux.
L'hypersécrétion de rénine est liée le plus souvent à une déplétion sodée (diurétiques) ou une hypovolémie relative (insuffisance cardiaque, cirrhose ascitique). L'aldostérone n'est pas dosée dans ces situations.
Dans le cadre d'une hypertension artérielle, un hyperaldostéronisme secondaire est dû à :

- un excès de diurétique et de restriction sodée ;
- une hypertension rénovasculaire par sténose (athéromateuse ou fibreuse) de l'artère rénale ;
- exceptionnellement, une tumeur rénale productrice de rénine.

Hypoaldostéronismes

Insuffisances surrénales (aldostérone basse, rénine élevée)

Une diminution de l'aldostéronémie avec rénine élevée s'observe dans les insuffisances surrénales lentes (maladie d'Addison) où l'aldostérone est inférieure à 10 pg/mL en position couchée. L'hypo-aldostéronisme n'est pas strictement nécessaire au diagnostic biologique qui repose sur l'association d'une hypocortisolémie et d'une élévation de l'ACTH.
L'aldostérone est normale dans les insuffisances surrénales d'origine haute, hypophysaire.

Pseudo-hyperaldostéronismes (aldostérone basse, rénine élevée)

Une aldostérone basse avec rénine effondrée et néanmoins signes d'hyperminéralocorticisme (pseudo-hyperaldostéronisme) témoigne d'une activité minéralocorticoïde due à une autre hormone que l'aldostérone. Ce peut être le cortisol (syndrome de Cushing) ou la déoxycorticostérone (tumeur sécrétrice de DOC). Il peut s'agir aussi d'une intoxication par l'acide glycyrrhizique (réglisse et substances apparentées contenues dans les boissons sans alcool), qui bloque la transformation de cortisol actif en cortisone inactive.
Chez l'enfant, en l'absence d'hypercortisolisme, évoquer un syndrome d'Ulick (déficit en 11-bêta-déshydrogénase) ou de Liddle (hypertension artérielle avec hypokaliémie de transmission autosomique dominante).

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES CATÉCHOLAMINES LIBRES URINAIRES

POUR MÉMOIRE

Les catécholamines comprennent l'adrénaline (A) d'origine surrénalienne, la noradrénaline (NA), la dopamine (DA), synthétisées par les neurones du système sympathique et la médullosurrénale.

Adrénaline et noradrénalines sont métabolisées :

- en dérivés méthoxylés, les métanéphrines : métanéphrine (MN) ou métadrénaline, normétanéphrine (NMN) ou normétadrénaline, 3MT (dérivé de la dopamine) ;
- puis en métabolites acides : acide vanyl-mandélique (VMA) et acide homovanillique (HVA).

Les catécholamines peuvent être dosées dans le sang mais ce dosage est peu informatif car leur durée de vie est très brève. Les dosages urinaires mesurent (en HPLC) les catécholamines et les métanéphrines sous leur forme libre (le dosage global des catécholamines urinaires est obsolète). Les prélèvements sont répétés trois jours de suite.

Catécholamines plasmatiques et urinaires : valeurs usuelles

À titre indicatif chez l'adulte :

- cathécolamines libres plasmatiques :
 - adrénaline plasmatique < 200 pg/mL ou < 1 nmol/L,
 - noradrénaline plasmatique < 600 pg/mL ou < 4 nmol/L ;
- catécholamines libres urinaires :
 - adrénaline < 20 µg/24 h ou < 0,1 µmol/24 h,
 - noradrénaline < 80 µg/24 h ou < 0,5 µmol/24 h ;
- métanéphrines libres urinaires :
 - normétanéphrine : < 400 µg/24 h (2 µmol/24 h),
 - métanéphrine : < 200 µg/24 h (1 µmol/24 h) ;
- VMA et HVA < 8 mg/24 h.

Les valeurs plus élevées chez l'enfant sont rapportées au taux de créatinine et dépendent de l'âge. Se renseigner auprès du laboratoire.

CLINIQUE

Phéochromocytomes

Les phéochromocytomes sont des tumeurs (bénignes le plus souvent) médullosurrénales dans 90 % des cas, abdominales ou thoraciques (paragangliomes) dans 10 % des

cas. Ils sont recherchés en cas d'hypertension artérielle paroxystique (30 % des cas), dans le cadre d'une enquête familiale (maladie de Recklinghausen, neuro-angiomatose de von Hippel-Lindau, NEM de type 2), ou encore à l'occasion de la découverte fortuite à l'échographie ou à l'IRM d'une tumeur surrénalienne (incidentalomes surrénaliens), une situation de plus en plus fréquente.
Les phéochromocytomes méritent d'être recherchés, car ils peuvent être mortels à la suite d'une poussée d'hypertension paroxystique et représentent une cause curable d'hypertension.
Dans 90 % des cas, la triade classique sueurs profuses–céphalées–palpitations accompagne l'hypertension (son absence rend le diagnostic peu probable).
L'augmentation dans les urines des cathécholamines et des métanéphrines libres, dosées séparément, ainsi que du VMA assure presque toujours le diagnostic (spécificité proche de 100 %).

Neuroblastomes

Les neuroblastomes (ou sympathomes) sont des tumeurs malignes du jeune enfant (entre 3 mois et 5 ans) développées à partir des ganglions sympathiques abdominaux (60 % des cas) ou thoraciques (30 %). Ce sont des tumeurs graves métastasant rapidement.
En cas de suspicion de neuroblastome (découverte d'une tumeur rétropéritonéale ou du médiastin postérieur), l'augmentation de la dopamine urinaire, associée à celles du 3 MT et du HVA, est très en faveur du diagnostic.

3.4 Thrombophilie

QU'EST-CE QU'UNE THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE ?

Le terme de « thrombophilie » regroupe des situations cliniques caractérisées par la survenue de thromboses veineuses insolites parce que précoces, récidivantes, de siège inhabituel ou, ayant un caractère familial.
Certaines complications de la grossesse liées à une anomalie de vascularisation du placenta – éclampsie, hématome rétroplacentaire, mort fœtale *in utero* – entrent également dans ce cadre.
Dans un certain nombre de ces cas, il est retrouvé une hypercoagulabilité constitutionnelle, responsable de la tendance thrombotique.

L'hypercoagulabilité peut être due à des modifications d'inhibiteurs de la coagulation comme l'antithrombine, la protéine C, la protéine S. Leur prévalence est de l'ordre de 1 % dans la population générale. D'autres altérations sont plus fréquentes comme la mutation du facteur V muté en facteur V "Leyden" insensible à l'action de la protéine C activée ou la mutation de la prothrombine (variant 20210) provoquant une augmentation de la concentration de prothrombine thrombogène.
Actuellement, la recherche d'anomalies de la coagulation dans un contexte de phlébites précoces inhabituelles ou récidivantes ou à caractère familial, permet d'identifier une ou plusieurs anomalies dans un peu plus de la moitié des cas et de leur opposer des traitements (préventifs ou curatifs) adaptés.

INTERPRÉTER UN DÉFICIT EN PROTÉINE C

POUR MÉMOIRE

Synthétisée par le foie en présence de vitamine K, la protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation.
Potentialisée par son cofacteur la protéine S, elle inactive les facteurs Va (proaccélérine activée) et VIIIa (facteur antihémophilique A activé) arrêtant ainsi la génération de thrombine et limitant le caillot sanguin.

Protéine C : valeurs usuelles

- Mesure de l'activité anticoagulante ou dosage de la protéine C antigène : 70 à 130 % (des valeurs d'un pool de plasmas normaux).
- À la naissance, la protéine C est basse (35 %), comme tous les facteurs vitamine K dépendants, ne rejoignant les valeurs de l'adulte que vers la fin de la première année. L'interprétation du dosage reste difficile avant 10 ans.

DÉFICITS EN PROTÉINE C

Déficits constitutionnels

Des déficits homozygotes, exceptionnels, se révèlent dans les premières heures de la vie par un purpura fulminans, et entraînent la mort en l'absence de traitement par des concentrés de protéine C. Le taux de protéine C se situe entre 0 et 30 %.
Chez l'adulte, les déficits observés sont des déficits hétérozygotes, peu marqués, avec des taux de protéine C autour de 40–50 % (on évoque un déficit au-dessous de 60 %).

Ils sont responsables de thromboses veineuses répétées et d'embolies pulmonaires (les thromboses artérielles sont rares).
Ces déficits sont recherchés en cas de thrombose veineuse profonde avant 45 ans ou de thrombose veineuse profonde après 50 ans sans facteur favorisant évident (chirurgie, cancer) ou encore en cas de thrombose superficielle récidivante.
Cette recherche est également indiquée avant toute contraception ou la première grossesse chez les femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avant 50 ans.
Le dépistage est réalisé par la mesure de l'activité anticoagulante. Un dosage de l'antigène en permet le typage. Le déficit est le plus souvent de type I, dans lequel l'activité et l'antigène diminuent parallèlement. Le déficit de type II, qualitatif, caractérisé par une diminution de l'activité avec un antigène normal, est bien plus rare.

Déficits acquis

Les déficits acquis sont fréquents mais avec un risque de thrombose plus faible. Ils s'observent dans les insuffisances hépatiques, les ictères rétentionnels, les syndromes néphrotiques, les CIVD.
Les œstrogènes de synthèse entraînent une baisse inconstante de la protéine C, susceptible de majorer le risque de thrombose chez les femmes prédisposées suivant une contraception orale. Cette baisse est réversible à l'arrêt de la contraception.
Les antivitamine K diminuent la protéine C quelques heures après la première prise. La protéine C remonte une dizaine de jours après l'arrêt du traitement.

INTERPRÉTER UNE RÉSISTANCE À LA PROTÉINE C

POUR MÉMOIRE

La protéine C une fois activée (par la thrombine liée à la thrombomoduline) inhibe les facteurs V (proaccélérine) et VIII activés.
Chez certains patients, cet effet anticoagulant ne se produit pas. Il y a résistance à la protéine C activée (RPCa).
Dans la majorité des cas, la résistance est liée à une mutation du gène de la proaccélérine désignée sous le nom de facteur V Leyden (*Leiden* en anglais) ou FVL, qui empêche la proaccélérine d'être clivée par la protéine C activée. D'où une persistance anormale de la proaccélérine activée dans la circulation et une tendance à l'hypercoagulabilité.

Valeurs usuelles

- Le test consiste à mesurer le TCA avant et après addition de protéine C activée. Les résultats sont exprimés en ratio TCA après PCa/TCA natif (sans PCa).
- Valeur usuelle : ratio 2,10 (dépend des techniques utilisées par l'automate).
- Un résultat anormal fait rechercher la mutation Leyden en biologie moléculaire après PCR. Cette recherche (consentement du patient obligatoire) permet de reconnaître la présence à l'état hétéro- ou homozygote de la mutation (G1691A).

CLINIQUE

Dans près de 90 % des cas, la résistance à la protéine C est due à la mutation du facteur V Leyden. L'anomalie, très rare en Afrique et en Asie, est courante en France, présente dans environ 5 % de la population générale et considérée comme la cause la plus fréquente de thrombophilie personnelle ou familiale. Elle est présente à l'état hétérozygote dans la plupart des cas. Les rares formes homozygotes constituent un risque majeur de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires.
Les cas de résistance à la protéine C en l'absence de mutation facteur V Leyden sont observés au cours de contraceptions œstroprogetatives et de syndrome des antiphospholipides.

INTERPRÉTER UN DÉFICIT EN PROTÉINE S

POUR MÉMOIRE

La protéine S est un inhibiteur de la coagulation, synthétisé par le foie en présence de vitamine K et par les cellules endothéliales. La protéine S potentialise l'action de la protéine C dont elle est le cofacteur. La protéine C inactive les facteurs Va (proaccélérine activée) et VIIIa (facteur antihémophilique A activé).

Protéine S : valeurs usuelles

- Mesure de l'activité anticoagulante ou dosage de la protéine S totale antigène ou de la protéine S libre antigène : 70 à 130 % (des valeurs d'un pool de plasmas normaux).
- À la naissance, la protéine C est basse (35 %), comme tous les facteurs vitamine K dépendants, ne rejoignant les valeurs de l'adulte que vers la fin de la première année. L'interprétation du dosage reste difficile avant 10 ans.

CLINIQUE

Déficits héréditaires

Des déficits homozygotes, exceptionnels, se révèlent dans les premières heures de la vie par un purpura fulminans.

Chez l'adulte, les déficits observés sont des déficits hétérozygotes, peu marqués, avec des taux de protéine S autour de 40–50 % (on évoque un déficit au-dessous de 60 %) responsables de thromboses veineuses répétées et d'embolies pulmonaires (les thromboses artérielles sont rares).

Le dépistage est réalisé par la mesure de l'activité anticoagulante ; le typage nécessite un dosage de l'antigène et de la PS libre antigène. Le déficit est le plus souvent de type quantitatif ou de type I dans lequel l'activité et l'antigène diminuent parallèlement. Le déficit de type II, qualitatif, caractérisé par une diminution de l'activité avec un antigène de protéine S totale normal, et le déficit de type III lié à la baisse de la protéine S « libre », non liée aux protéines sont bien plus rares.

Déficits acquis

Les déficits acquis s'observent dans les insuffisances hépatiques, les ictères rétentionnels, les syndromes néphrotiques, certains syndromes inflammatoires augmentant la concentration de protéine S liée et diminuant la fraction libre.

Les antivitamines K diminuent la protéine S quelques heures après la première prise. La protéine S remonte lentement 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes diminuent la protéine S, de même que la grossesse (elle se normalise un mois après l'accouchement). *Cf.* protéine C, p. 49.

CHAPITRE

4

Maladies du foie et du tube digestif

PLAN DU CHAPITRE

- RECONNAÎTRE LES GRANDS SYNDROMES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ALBUMINE SÉRIQUE
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DE LA BILIRUBINE
- INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE LA GAMMA-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE (GAMMA-GT)
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES PHOSPHATASES ALCALINES
- INTERPRÉTER UN ABAISSEMENT SPONTANÉ DU TAUX DE PROTHROMBINE
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES TRANSAMINASES (ALAT/ASAT)
- RECONNAÎTRE UNE CBP (ANTICORPS ANTIMITOCHONDRIES)
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DE LA TRANSFÉRRINE CARBOXYDÉFICIENTE OU TRANSFÉRRINE DÉFICIENTE EN CARBOHYDRATE (CDT) OU TRANSFÉRRINE DÉFICIENTE EN ACIDE SIALIQUE
- INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE L'AMYLASE
- DÉTECTER *HELICOBACTER PYLORI*

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

RECONNAÎTRE LES GRANDS SYNDROMES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES

POUR MÉMOIRE

La séméiologie clinique des maladies du foie est assez pauvre et très stéréotypée. Elle ne permet guère de différencier les affections les unes des autres. La sémiologie biologique est plus riche. Elle permet de mieux cerner la nature des processus pathologiques en cause en regroupant les signes en syndromes.
On distingue trois grands syndromes biologiques hépatiques :

- le syndrome de cytolyse ;
- le syndrome de cholestase ;
- le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire.

On appelle cytolyse l'ensemble des perturbations liées à la destruction des hépatocytes. La cholestase est un trouble de l'écoulement biliaire, soit dans le foie (cholestase intra-hépatique) soit dans les voies biliaires, (cholestase extra-hépatique). L'insuffisance hépatocellulaire traduit l'altération des fonctions des hépatocytes.
Ces syndromes, qui complètent et précisent la séméiologie clinique, peuvent être isolés ou diversement associés au cours d'une maladie hépatique. Ils occupent une place fondamentale dans le diagnostic étiologique.

SYNDROME DE CYTOLYSE

Toute lésion même partielle de la membrane hépatocytaire libère dans la circulation les enzymes contenues dans l'hépatocyte. Ces enzymes sont nombreuses. La LDH bien que peu spécifique a été très utilisée comme marqueur de cytolyse. Aux États-Unis, l'ornithine carbamyl transférase (OCT) l'est encore. En pratique, un syndrome de cytolyse se reconnaît à l'élévation des transaminases.

Élévation des transaminases

- Les transaminases (ou aminotransférases, terme recommandé mais peu usité) comprennent l'alanine aminotransférase ou ALAT (ancienne TGP) contenue dans le cytosol et l'aspartate aminotransférase ou ASAT (ancienne TGO) contenue dans les mitochondries. Leur concentration sérique usuelle est inférieure à 40 UI/L à 37°.
- Dans la plupart des cytolyses hépatiques, l'hypertransaminémie prédomine sur les ALAT car le foie contient plus d'ALAT que d'ASAT : le rapport ASAT/ALAT est inférieur à 1. Toutefois, ce n'est pas le cas lorsque la cytolyse est d'origine alcoolique ou lorsque la maladie hépatique est parvenue au stade de cirrhose : dans ces deux conditions, le rapport ASAT/ALAT est supérieur à 1.

- En pratique, une augmentation des transaminases suffit pour reconnaître une cytolyse. Cette augmentation s'observe dans deux contextes différents :
 - l'élévation des transaminases est aiguë, importante (> 20 × N), symptomatique. Dans ce cas, la cytolyse est due à une hépatite aiguë, virale, toxique ou médicamenteuse, ou encore à une obstruction brutale de la voie biliaire principale par un calcul. Plus rarement, elle est provoquée par une anoxie (choc, insuffisance cardiaque aiguë, obstruction aiguë des veines sus-hépatiques) ;
 - l'élévation des transaminases est légère (à moins de 3 fois la normale) ou modérée (entre 3 et 10 fois la normale), chez un patient asymptomatique. Elle évoque alors une hépatite chronique C ou B, une hépatite alcoolique, une stéatose hépatique non alcoolique (NASH des Anglo-Saxons), une hépatite médicamenteuse ou auto-immune.

Autres perturbations

- Toutes les cytolyses mais particulièrement les hépatites alcooliques, les stéatohépatites non alcooliques et l'hépatite C chronique, peuvent élever la concentration du fer sérique, de la ferritine ainsi que du pourcentage de saturation de la transferrine car une nécrose hépatocytaire libère toujours une grande quantité de fer dans la circulation.
- Toute cytolyse peut également s'accompagner d'une élévation modérée des gamma-GT même en l'absence de toute cholestase.

SYNDROME DE CHOLESTASE

Le syndrome de cholestase témoigne d'une altération de l'élimination de la bile où qu'elle se situe : « de l'hépatocyte à l'ampoule de Vater ». L'interruption de l'élimination biliaire entraîne la rétention dans le foie puis le sang de produits normalement éliminés dans la bile et la disparition des sels biliaires de la lumière digestive. Il se traduit par une élévation conjointe de la bilirubine conjuguée (« directe »), des gamma-GT, des phosphatases alcalines, et après un certain temps par une baisse du taux de prothrombine (TP).
La biologie seule n'est pas capable de distinguer entre une cholestase intrahépatique et une obstruction des voies biliaires extrahépatiques. C'est à l'imagerie qu'il revient de faire cette distinction (et de renseigner dans le même temps sur la morphologie hépatique et sur le système porte).

Augmentation de la bilirubine conjuguée

La cholestase diminue l'excrétion biliaire, ce qui augmente la bilirubine dans le sang, sans altérer la conjugaison de la bilirubine, de sorte que l'hyperbilirubinémie porte sur la

bilirubine conjuguée. L'augmentation de la bilirubine conjuguée se révèle par un ictère conjonctival lorsqu'elle atteint 50 µmol/L, un ictère cutané lorsqu'elle approche 100 µmol/L.

Augmentation des « enzymes de cholestase »

- Les enzymes de cholestase comprennent les phosphatases alcalines et la gamma-glutamyltranspeptidase. Toutes deux sont des enzymes membranaires présentes dans le foie mais aussi dans d'autres organes.
- En cas de cholestase, l'augmentation des phosphatases alcalines est précoce de l'ordre de 2 à 4 fois la normale, de grande valeur en l'absence de grossesse ou de maladie osseuse (hyperparathyroïdie, carence en vitamine D, maladie de Paget) qui élèvent également les phosphatases alcalines.
- L'activité gamma-GT est très augmentée en cas de cholestase (10 à 20 fois la normale) ce qui en fait un marqueur très sensible de lésions de l'épithélium biliaire (mais peu spécifique car inductible par l'alcool et plusieurs médicaments).
- L'élévation conjointe des gamma-GT et des phosphatases alcalines est caractéristique de la cholestase. Une élévation isolée des phosphatases alcalines est habituellement due à une maladie osseuse. Une élévation isolée des gamma-GT évoque un alcoolisme chronique ou une induction enzymatique médicamenteuse.

Abaissement du TP corrigé par l'injection de vitamine K

La vitamine K est nécessaire à la synthèse des facteurs de coagulation II, VII, IX et X. En cas de cholestase, la disparition des sels biliaires de l'intestin entraîne une malabsorption des lipides et une carence en vitamine K liposoluble. Une cholestase entraîne donc une diminution de la synthèse des facteurs hépatiques de la coagulation et abaisse le taux de prothrombine. Seul le facteur V dont la synthèse n'est pas vitamine K dépendant et qui peut être dosé séparément reste normal (il est diminué au cours de l'insuffisance hépatocellulaire). L'injection IM de vitamine K normalise le TP en 48 heures.

SYNDROME D'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire traduit l'atteinte des fonctions hépatiques. L'insuffisance hépatocellulaire entraîne la diminution de la concentration sérique de très nombreuses protéines. L'albuminémie et les facteurs de coagulation sont les marqueurs les plus utilisés.

Abaissement du taux de prothrombine

- Le temps de Quick (exprimé en secondes) ou, ce qui revient au même, le taux de prothrombine ou TP (exprimé en % d'activité) apprécie globalement toutes les protéines de la coagulation synthétisées par le foie. Sa diminution au-dessous

de 70 % témoigne d'un dysfonctionnement du foie ; c'est un marqueur précoce d'une insuffisance hépatocellulaire car les facteurs de coagulation ont une demi-vie courte.

- La baisse du TP s'accompagne d'un allongement du TCA, d'une diminution du fibrinogène, d'une augmentation du facteur VIII (synthèse extrahépatique). L'injection IM de vitamine K ne corrige pas le TP.
- Le dosage du facteur V qui n'est pas vitamine K dépendant est plus spécifique ; il contribue au pronostic. La persistance d'un taux élevé de facteur V est un élément de pronostic favorable, sa baisse au-dessous de 50 % un élément défavorable.

Hypo-albuminémie

- L'albumine est produite exclusivement par le foie. Une hypo-albuminémie inférieure à 30 g/L est donc pratiquement synonyme d'insuffisance hépatocellulaire.
- En raison de la longue demi-vie (21 jours) de l'albumine, l'hypo-albuminémie n'est pas un marqueur précoce de l'insuffisance hépatique et, à la différence du TP, ne permet pas d'en suivre l'évolution au jour le jour. Peu marquée dans les hépatites aiguës, elle est surtout présente dans les hépatites chroniques.
- Une hypo-albuminémie peut être due à des pertes rénales (syndrome néphrotique) ou digestives (entéropathies exsudatives).

Hyperbilirubinémie mixte

Au cours de l'insuffisance hépatocellulaire, la conjugaison et l'excrétion biliaire de la bilirubine sont altérées. L'augmentation de la concentration de la bilirubine porte à la fois sur la bilirubine libre et la bilirubine conjuguée.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ALBUMINE SÉRIQUE

POUR MÉMOIRE

Synthétisée par le foie, la sérum-albumine sert de transporteur à de nombreux ligands (bilirubine, calcium, hormones, vitamines, médicaments…) et joue un rôle capital dans le maintien de la pression oncotique du plasma. C'est de loin la protéine la plus abondante dans le sérum (60 % des protéines sériques).

Albumine sérique : valeurs usuelles

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an : 40 à 50 g/L (650 à 800 µmol/L).

CLINIQUE

Hypo-albubinémie

- Une hypo-albuminémie est un excellent signe d'hémodilution.
- Sinon elle témoigne soit d'une insuffisance de synthèse, soit d'une exagération des pertes protidiques.

Insuffisances de synthèse

La synthèse hépatique de l'albumine est très sensible à toute altération hépatique. Aussi l'hypo-albuminémie est-elle, avec l'abaissement du taux de prothrombine, le meilleur témoin d'une insuffisance hépatocellulaire. Le degré d'hypo-albuminémie en précise la gravité.

Pertes d'albumine

Syndromes néphrotiques

- Les pertes urinaires d'albumine caractérisent le syndrome néphrotique. Défini par une albuminémie < 30 g/L et une protéinurie > 3 g/j (50 mg/kg/j chez l'enfant), un syndrome néphrotique est facile à reconnaître. Le profil électrophorétique a un aspect en double bosse avec élévation des α 2, des β et diminution des γ-globulines. Il s'y associe une hyperlipidémie avec une cholestérolémie de l'ordre de 3 à 5 g/L (8 à 13 mmol/L) dont l'importance est inversement corrélée à celle de la diminution de l'albuminémie.
- Le syndrome néphrotique constitue un risque de thromboses veineuses lié à la baisse de la concentration plasmatique de l'AT et de la protéine S dont la fuite urinaire accompagne celle de l'albumine.
- Les syndromes néphrotiques de l'enfant sont dus à une « néphrose lipoïdique » (glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes) ou à une hyalinose segmentaire et focale. Chez l'adulte, la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique est la glomérulonéphrite extramembraneuse.

Entéropathies exsudatives

- Les fuites digestives d'albumine caractérisent les entéropathies exsudatives qui sont dues à une altération de l'épithélium intestinal, ulcéré ou non, ou à une obstruction lymphatique.
- L'obstruction lymphatique peut être secondaire à un cancer digestif ou pancréatique, une carcinose péritonéale, une mésentérite rétractile, etc. La lymphangiectasie intestinale primitive (maladie de Waldmann) frappe les enfants et les adultes jeunes ;

elle se révèle par des lymphœdèmes et une diarrhée. L'hypo-albuminémie s'accompagne d'une baisse des immunoglobulines, de la transferrine et de la céruloplasmine.

■ Des altérations de l'épithélium intestinal s'observent dans les maladies inflammatoires intestinales (Crohn, rectocolite), la maladie de Whipple, les entérites virales (VIH) ou parasitaires (giardiase), la maladie des chaînes alpha. Elles peuvent toutes entraîner une hypo-albuminémie due à des pertes intestinales.

Pertes cutanées

Des pertes d'albumine peuvent être dues à des brûlures étendues, des escarres.

Hyperalbubinémie

L'hyperalbubinémie ne reconnaît qu'une seule cause, l'hémoconcentration.

Remarques

- La calcémie dépend de la concentration en albumine (*cf.* calcium p. 202).
- Le trou anionique (*cf.* bicarbonates p. 200) est normalement constitué pour les deux tiers par la forme anionique de l'albumine dissociée. Aussi en cas d'hypo-albuminémie, le trou anionique peut paraître normal alors qu'il est comblé par des acides.

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DE LA BILIRUBINE

POUR MÉMOIRE

La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hémoglobine dans la rate. Libérée dans le plasma, sous une forme insoluble dans l'eau, elle est véhiculée vers le foie, liée à l'albumine. Dans le foie, elle est conjuguée avec le glycuronate ce qui la rend soluble, puis elle est excrétée par les voies biliaires dans l'intestin. Dans l'intestin, les bactéries dégradent la bilirubine dont 80 % sont éliminés dans les selles, sous forme de stercobilinogène et de stercobiline ce qui contribue à leur coloration. Le restant est réabsorbé et excrété dans la bile et l'urine (cycle entérohépatique). Tout trouble de ce métabolisme de l'hémoglobine provoque une hyperbilirubinémie et un ictère.

Une augmentation de la dégradation de l'hémoglobine entraîne une hyperbilirubinémie non conjuguée, une perturbation de l'excrétion de la bilirubine postérieurement à sa conjugaison intrahépatocytaire, une hyperbilirubinémie conjuguée. La bilirubine conjuguée, soluble dans l'eau et présente dans les voies biliaires, est dite « directe » ; la bilirubine non conjuguée libérée par la destruction des hématies et présente dans le sang est dite « indirecte ».

Le dosage de la bilirubine totale confirme le diagnostic d'ictère. Celui de ses composantes en précise le mécanisme.

Bilirubine valeurs usuelles

- Bilirubine totale < 12 mg/L ou 20 µmol/L.
- Bilirubine indirecte (non conjuguée) < 10 mg/L ou 18 µmol/L.
- Bilirubine directe (conjuguée) < 2 mg/L ou 4 µmol/L.

Un ictère est cliniquement décelable lorsque la bilirubine totale dépasse 50 µmol/L (30 mg/L).

Certains nouveau-nés présentent un ictère « physiologique » dû à l'immaturité hépatique. La bilirubinémie peut atteindre 200 µmol/L le 3e jour. L'ictère disparaît rapidement et, le 5e jour, la bilirubinémie est inférieure à 35 µmol/L.

CLINIQUE

Hyperbilirubinémies conjuguées (urines foncées, selles décolorées)

■ L'hyperbilirubinémie conjuguée se signale par la présence dans les urines, qui sont foncées, de bilirubine détectable au moyen d'une bandelette réactive (la bilirubine conjuguée, à la différence de la non conjuguée, est hydrosoluble ; elle peut donc passer dans les urines après régurgitation du foie vers le sang).

■ Si l'on excepte les très rares déficits de transport de la bilirubine conjuguée (syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor, encadré 4.1), l'hyperbilirubinémie conjuguée est toujours due à une cholestase. L'ictère est souvent foncé. Les selles sont décolorées faute de bilirubine dans l'intestin. Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des gamma-GT et de la bilirubine. Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'nucléotidase.

■ Une cholestase peut être extra- ou intrahépatique. La distinction est faite à l'échographie selon que les voies biliaires sont dilatées (cholestase extrahépatique) ou non (cholestase intrahépatique).

Cholestase intrahépatique

■ La cholestase intrahépatique est liée à : une inflammation hépatique ; une hépatite, principalement médicamenteuse mais aussi virale ou alcoolique ; une granulomatose ou encore une cirrhose biliaire primitive (CBP), une cholangite sclérosante primitive (CSP).

■ Chez l'enfant, elle peut être due à un syndrome d'Alagile (paucité des voies biliaires), un déficit en alpha-1-antitrypsine, une mucoviscidose.

■ Dans les cholestases intrahépatiques, les transaminases sont élevées. Le taux de prothrombine est plus ou moins abaissé selon la gravité de l'insuffisance hépatique. Les examens de laboratoires (sérologie des hépatites par exemple ou tests génétiques chez l'enfant) déterminent la cause de la jaunisse.

Cholestase extrahépatique

■ La cholestase est dite extrahépatique lorsque les voies biliaires sont obturées par une lithiase ou comprimées par une tumeur.

■ Chez le nourrisson, elle est provoquée par une atrésie des voies biliaires, une cholangite sclérosante, plus rarement un obstacle sur les voies biliaires extrahépatiques.

■ Dans les ictères par obstruction extrahépatique, le foie est gros. Les phosphatases alcalines sont proportionnellement plus élevées que les transaminases. Le taux de prothrombine, abaissé, est corrigé par la vitamine K. L'imagerie détermine la cause de la jaunisse.

Hyperbilirubinémies non conjuguées (urines claires, selles colorées)

■ Une hyperbilirubinémie est dite non conjuguée lorsqu'elle est constituée à 80 % ou plus de bilirubine libre (« indirecte »).

■ Si l'on excepte les déficits en glucuronoconjugaison (maladie de Gilbert, encadré 4.1), l'hyperbilirubinémie libre non conjuguée (indirecte) est due à une **hémolyse**.

■ L'ictère hémolytique est discret. La bilirubine, proportionnelle à la masse d'hémoglobine libérée par l'hémolyse, dépasse rarement 100 µmol/L. Les selles sont colorées, foncées par la présence de bilirubine dans l'intestin. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales. L'anémie est régénérative. L'haptoglobine est abaissée, les LDH augmentées.

■ Toutes les hémolyses augmentent la bilirubine :
- anémies hémolytiques corpusculaires (Minkowski-Chauffard, déficit en G6PD, anomalies de l'hémoglobine, etc.) ;
- anémies hémolytiques toxiques, parasitaires, mécaniques ;
- anémies hémolytiques immunologiques (auto-immunes ou allo-immunes).

■ Chez le nouveau-né atteint d'hémolyse par incompatibilité fœtomaternelle, la production de bilirubine déborde rapidement les possibilités d'épuration, faibles à cet âge. La bilirubine se répand dans les tissus riches en lipides et imprègne les noyaux gris centraux du cerveau. Cet ictère nucléaire peut être mortel ou laisser de graves séquelles neurologiques. Le dosage de l'hémoglobine est une urgence.

Encadré 4.1

Ictères familiaux

Le syndrome de Dubin-Johnson (comme le syndrome de Rotor) du à une anomalie du transporteur canaliculaire de la bilirubine se traduit par un ictère familial de l'adulte, chronique et isolé, à bilirubine conjuguée (70 %). Les tests hépatiques sont normaux. La courbe d'élimination de la BSP montre une réascension secondaire après 45 minutes, caractéristique ; la biopsie hépatique révèle un pigment brun dans les hépatocytes centrolobulaires.
La maladie de Gilbert (cholémie familiale) due à un déficit partiel en glutamyltransférase se traduit par un ictère familial chronique, modéré, isolé, généralement détecté vers la quinzième année. Les tests hépatiques sont normaux.
La bilirubinémie (qui doit être dosée après un jeûne prolongé) est exclusivement non conjuguée et ne dépasse pas 50 mg/L (85 mmol/L).
Les deux maladies sont totalement bénignes.

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE LA GAMMA-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE (GAMMA-GT)

POUR MÉMOIRE

Cette enzyme, répandue dans de nombreux tissus à l'exception des muscles, est surtout présente dans le rein, le pancréas et le foie. Sa concentration dans la bile est très importante (100 fois celle du sérum).
L'enzyme circulant dans le plasma est principalement d'origine hépatobiliaire. Elle est dosée en tant que marqueur de lésions de l'épithélium biliaire.

Gamma-GT : valeurs usuelles

Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique à 30 °C : < 35 U/L.

CLINIQUE

Affections hépatobiliaires

- L'élévation de la gamma-GT est un bon signe de cholestase, qu'elle soit intra- ou extrahépatique. Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des phosphatases alcalines et éventuellement de la bilirubine conjuguée. Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'nucléotidase.
- La gamma-GT est très élevée (> 10 × N) dans les cholestases extrahépatiques, qui ont pour causes principales la lithiase du cholédoque, le cancer du pancréas et des voies biliaires.

- Les cholestases intrahépatiques sont dues aux hépatites médicamenteuses, virales ou alcooliques, aux métastases et aux cancers hépatiques, plus rarement à une cirrhose biliaire primitive (CBP). La gamma-GT est élevée dans les carcinomes hépatocellulaires et les métastases hépatiques, moins augmentée dans les hépatites.

Médicaments

Certains médicaments inducteurs enzymatiques (antidépresseurs, barbituriques, hydantoïnes, rifampicine, etc.) augmentent la gamma-GT (entre 2 × N et 5 × N). Une telle augmentation n'oblige pas à arrêter le médicament à condition qu'elle soit stable, et qu'elle ne dépasse pas 5 fois la normale.

Alcoolisme

- L'augmentation de la gamma-GT (au-delà de 2 × N) par induction enzymatique est fréquente chez les consommateurs excessifs d'alcool, en l'absence de dommages hépatiques. Elle est utilisée comme marqueur d'alcoolisme chronique (plus de 3 semaines) dépistant près de 70 % des buveurs excessifs (plus de 80 g d'alcool/j). Toutefois l'élévation de la gamma-GT n'est pas toujours aisée à interpréter car sa sensibilité est médiocre et sa spécificité faible (des affections aussi diverses que les pancréatites, certaines tumeurs cérébrales, les thyroïdites peuvent augmenter la gamma-GT).
- Le repérage de l'alcoolisme fait donc appel à la clinique, à la recherche d'autres anomalies biologiques évocatrices comme la macrocytose, l'élévation de la transferrine carboxy-déficiente (CDT), la prédominance des ASAT sur les ALAT en cas de cytolyse associée (*cf.* transaminases p. 66).
- En revanche, le dosage de la gamma-GT est utile pour le suivi de la qualité d'un sevrage (la gamma-GT doit diminuer de 50 % en 3 semaines ce qui correspond à la demi-vie de l'enzyme).
- Chez 10 % environ des sujets normaux, la gamma-GT est élevée, à 2 ou 3 fois la normale, sans que l'on en sache la raison.

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES PHOSPHATASES ALCALINES

POUR MÉMOIRE

Ces enzymes membranaires sont retrouvées dans la plupart des tissus de l'organisme mais surtout dans l'os, le foie, le rein, l'intestin et le placenta. Les phosphatases alcalines (PAL) présentes dans le plasma sont principalement d'origine hépatique et osseuse.

Phosphatases alcalines : valeurs usuelles

Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique, à 30 °C :

- chez l'adulte : de 50 à 130 UI/L ;
- chez l'enfant : de 100 à 200 UI/L.

Les PAL comprennent plusieurs iso-enzymzes. C'est l'activité totale qui est dosée. Les chiffres plus élevés de l'enfant sont liés à la croissance osseuse, les valeurs maximums étant observées chez le nourrisson (entre 100 et 280 UI/L), et à la puberté (entre 90 et 300 UI/L).

Chez la femme enceinte, les PAL s'élèvent régulièrement de la 16e semaine jusqu'au terme (N × 2 ou 3) en raison de l'apparition de la phosphatase alcaline placentaire.

CLINIQUE

Élévations d'origine hépatique

L'élévation des PAL est un bon signe de cholestase, qu'elle soit intra- ou extrahépatique. Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des gamma-GT (à la différence des affections osseuses). Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'nucléotidase. Les cholestases intrahépatiques les plus fréquentes sont dues aux hépatites médicamenteuses, virales ou alcooliques. Les cholestases extrahépatiques ont pour causes principales la lithiase du cholédoque et le cancer du pancréas.

On note que l'augmentation des phosphatases alcalines sans élévation concomitante des gamma-GT, qui témoigne généralement d'une affection osseuse (maladie de Paget, ostéomalacie, métastases osseuses, hyperparathyroïdie), se rencontre également dans les hépatites chroniques auto-immunes évoluant à bas bruit comme la cholangite sclérosante ou la cirrhose biliaire primitive (tableau 4.1).

Tableau 4.1
Principales causes de cholestase chez l'adulte

Cholestases intrahépatiques	Cholestases extrahépatiques
Hépatites médicamenteuses	Lithiase cholédocienne
Hépatite alcoolique	Cancer du pancréas
Hépatites virales	Ampulome vatérien
Cirrhose biliaire primitive	Cholangite sclérosante
Cholestase gestationnelle	Cancer des canaux biliaires
Métastases hépatiques	

Élévations d'origine osseuse

- En l'absence de cholestase, l'élévation des PAL reflète l'augmentation de l'activité ostéoblastique, c'est-à-dire l'accroissement de l'ostéoformation :
 - chez l'enfant, le rachitisme en est la cause principale ;
 - chez l'adulte, c'est dans la maladie de Paget, où l'hyper-remaniement osseux est particulièrement important, que l'élévation des PAL est la plus marquée (jusqu'à N × 30).
- L'activité ostéoblastique est également importante dans l'ostéomalacie par carence en vitamine D, dans l'hyperparathyroïdie, les métastases osseuses condensantes (cancer de la prostate).

☑ ***Remarque***

Les PAL restent normales en cas d'ostéoporose (sauf en cas de tassement vertébral récent où elles peuvent être multipliées par 2 ou 3), de myélome et de métastases ostéolytiques (cancers du sein).

INTERPRÉTER UN ABAISSEMENT SPONTANÉ DU TAUX DE PROTHROMBINE

Le taux de prothrombine ou TP exprime en pourcentage par rapport à un témoin, le temps de prothrombine ou temps de Quick, temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcifié en présence de thromboplastine.
Il explore les facteurs VII, X, V, II et I, c'est-à-dire la voie extrinsèque de la coagulation.
Sa mesure s'effectue à l'aide d'appareils automatiques.

Taux de prothrombine (TP) : valeurs usuelles

- Le temps de prothrombine normal est compris entre 12 et 14 s selon les réactifs utilisés.
- Le taux de prothrombine est normalement compris entre 70 et 120 %.

L'interprétation d'un abaissement spontané du TP (c'est-à-dire en l'absence de traitement par les anticoagulants) nécessite le dosage de chacun des éléments du complexe prothrombique : proconvertine (VII), prothrombine (II), proaccélérine (V), facteur Stuart (X). Ces dosages sont faits par le laboratoire dès lors que le TP n'est pas demandé dans le cadre de la surveillance d'un traitement anticoagulant.
Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à un plasma témoin auquel est attribué par construction un taux de 100 %. Chez le sujet normal, le taux des différents composants du complexe prothrombique varie entre 70 et 100 %.

CLINIQUE

Les causes les plus fréquentes de diminution spontanée du TP sont acquises et hépatobiliaires : ce sont la rétention biliaire (cholestase) et l'insuffisance hépatocellulaire

Cholestase (rétention biliaire)

- Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des gamma-GT, des phosphatases alcalines et de la bilirubine conjuguée. Une cholestase peut être extrahépatique ou intrahépatique. La distinction est faite à l'échographie selon que les voies biliaires sont dilatées (cholestase extrahépatique) ou non (cholestase intrahépatique).
- Toute cholestase provoque une carence en vitamine K car les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses et la vitamine K est liposoluble. En cas de cholestase, les facteurs de coagulation vitamine K dépendants, II, VII et X diminuent donc, ce qui abaisse le TP. Le facteur V qui n'est pas vitamine K dépendant reste normal. L'injection de 10 mg de vitamine K normalise le TP en 48 heures (test de Koller).

Insuffisance hépatocellulaire

- Le TP mesure tous les facteurs de la coagulation synthétisés par le foie : facteurs I, II, V, VII et X. C'est pourquoi une baisse du TP au-dessous de 50 % traduit souvent une insuffisance hépatocellulaire autrement dit d'une défaillance des fonctions hépatiques. Mais ici, à la différence d'une cholestase, le facteur V est abaissé et l'injection de vitamine K ne normalise pas le TP.
- Le dosage du facteur V contribue au pronostic de l'insuffisance hépatocellulaire. La persistance d'un taux élevé de facteur V est un élément de pronostic favorable, sa baisse au-dessous de 30 % un élément défavorable.
- En cas de cirrhose, il y a souvent dysfibrinogénémie. Cette dernière occentue l'abaissement du TP.

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DES TRANSAMINASES (ALAT/ASAT)

POUR MÉMOIRE

Les transaminases (ou aminotransférases, terme recommandé mais peu usité) sont actives dans le foie, le cœur et les muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolyse hépatique ou musculaire.
L'alanine aminotransférase (ALAT, anciennement GPT) est surtout présente dans le foie, l'aspartate aminotransférase (ASAT, anciennement GOT) dans le cœur et les muscles.

Transaminases : valeurs usuelles

Les techniques préconisées par la Société française de biologie clinique donnent à 30 °C les valeurs suivantes :

- ALAT : 5 à 35 UI/L ;
- ASAT : 5 à 40 UI/L.

Ces valeurs augmentent avec le poids (prévenir le laboratoire en cas d'obésité). L'augmentation est souvent exprimée en multiples des valeurs usuelles (5 N, 10 N, 20 N, etc.).

CLINIQUE

L'élévation des transaminases s'observe dans les cytolyses hépatiques et les nécroses musculaires. Les ALAT augmentent plus que les ASAT dans les maladies du foie et les ASAT plus que les ALAT dans les nécroses musculaires.

Affections hépatobiliaires

L'augmentation des ALAT est synonyme de cytolyse hépatique. Elle s'observe dans deux contextes différents : celui d'une élévation importante et aiguë, qui en pratique traduit une hépatite aiguë ; celui d'une élévation chronique et modérée aux causes multiples.

Élévations aiguës

- Une augmentation très importante des ALAT (N × 10 à N × 100) s'observe dans les cytolyses des hépatites aiguës, virales, toxiques, ou du foie, de choc (embolie pulmonaire) ou en cas d'obstruction aiguë de la voie biliaire principale (par un calcul généralement).
- Le diagnostic des hépatites repose essentiellement sur l'élévation des transaminases car la clinique est pauvre : l'ictère est souvent absent ; seule peut-être l'asthénie est quasi constante. L'élévation des ALAT peut s'associer à une élévation des gamma-GT.
- L'élévation persistante des transaminases 6 mois après le début d'une hépatite témoigne du passage à une hépatite chronique. Cette augmentation est permanente dans l'hépatite B, plus fluctuante dans l'hépatite C.

Élévations chroniques

Il est fréquent de découvrir une hypertransaminémie légère (à moins de 3 fois la normale) ou modérée (entre 3 et 10 × N) chez un patient asymptomatique. En l'absence de cholestase franche associée, il convient alors d'évoquer :

- en premier lieu une hépatite chronique C où les transaminases sont souvent peu élevées ;

- une hépatite chronique B révélée par la présence de l'antigène HBs (HBsAg) et de l'anticorps anti-HBc, une réplication virale active se traduisant par la présence de l'antigène AgHBe et d'HBV-ADN ;
- une hépatite alcoolique surtout lorsque le rapport ASAT/ALAT est supérieur à 1 ;
- une stéatose hépatique non alcoolique (*non alcoolic steatosis hepatitis* ou NASH des Anglo-Saxons) chez un obèse ou un diabétique hypertriglycéridémique qui présente des signes d'insulinorésistance et dont le foie est hyperéchogène « brillant » à l'échographie ;
- une hépatite médicamenteuse notamment en cas de prise d'antibiotiques, AINS, statines, anticonvulsivants, neuroleptiques et antiviraux anti-VIH (consulter les bases de données régulièrement mises à jour) ;
- une hépatite auto-immune si une hypergammaglobulinémie très importante s'associe à la présence d'anticorps antimuscle lisse et antinucléaires.

Si une cholestase est associée, il faut d'abord rechercher à l'échographie une dilatation des voies biliaires qui traduirait une lithiase cholédocienne ou un cancer du pancréas. En l'absence de voies biliaires dilatées, on évoque :

- une cirrhose biliaire primitive (CBP) caractérisée par la présence d'anticorps antimitochondries ;
- une cholangite auto-immune si sont présents des anticorps antinucléaires.

Affections cardiaques

Une augmentation, parfois très importante (N × 10 à 100), des ALAT et surtout des ASAT se voit :

- au cours de l'infarctus du myocarde où son élévation est trop tardive pour servir au diagnostic, de sorte que le dosage des troponimes est actuellement préféré à celui des transaminases ;
- dans l'insuffisance cardiaque où elle traduit la destruction hépatocytaire centrolobulaire hypoxémique mais ne concourt pas au diagnostic, essentiellement clinique et échographique ;
- dans les affections musculaires comme les myosites et les myopathies où le dosage de la créatine kinase est plus informatif.

☑ *Remarques*

- Pour le dépistage d'une cytolyse hépatique, le dosage d'une seule transaminase (ALAT de préférence) est suffisant.
- L'élévation des transaminases n'a pas de valeur pronostique au cours d'une hépatite aiguë sauf dans certaines hépatites toxiques (paracétamol, amanite phalloïde).

RECONNAÎTRE UNE CBP (ANTICORPS ANTIMITOCHONDRIES)

POUR MÉMOIRE

Les anticorps antimitochondries sont des auto-anticorps réagissant avec des constituants de la membrane des mitochondries. Ils comportent plusieurs sous-types classés de M1 à M10. En pratique courante, seuls les anticorps de type M2 caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive sont recherchés.
Les anticorps de type M2 sont dirigés contre le composant E2 d'une famille d'enzymes mitochondriales, principalement la pyruvate déshydrogénase (PDH).
Ils sont recherchés en immunofluorescence indirecte sur triple substrat (estomac, foie, rein) de rat ou sur cellules Hep-2. Un résultat positif est confirmé en Elisa ou par immunoblot, en utilisant comme antigène la protéine E2.

Anticorps antimitochondries : valeurs usuelles

- En immunofluorescence : < 1/40.
- En Elisa : unités arbitraires dépendant du réactif utilisé.
- En immunoblot : négatif.

CLINIQUE : CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

- La présence d'anticorps antimitochondries de type anti-M2/PDH est suggestive d'une cirrhose biliaire primitive (CBP).
- La cirrhose biliaire primitive est une affection hépatique cholestatique auto-immune (dont l'antigène reste inconnu) de la femme d'âge mûr. Elle est due à une destruction graduelle des canaux biliaires de petit et de moyen calibre avec inflammation portale menant à la fibrose.
- L'affection, qui peut rester longtemps inapparente, débute ordinairement par de la fatigue et du prurit. À la phase d'état, elle se traduit par une hépatomégalie, une cholestase longtemps anictérique. La phase terminale est caractérisée par une hyperbilirubinémie et une cirrhose. Des phénomènes auto-immuns extrahépatiques (Gougerot-Sjögren, sclérodermie de type CREST, thyroïdite d'Hashimoto) peuvent accompagner la maladie ou la précéder.
- Les tests hépatiques sont précocement perturbés montrant une cholestase (PAL > 15 N, GGT > 3 N). Les transaminases sont normales ou peu élevées. La concentration du cholestérol, celle des IgM (> 4 g/L) sont augmentées. Des anticorps antinucléaires ou antimuscle lisse sont fréquemment retrouvés.

■ Des anticorps antimitochondries de type M2 sont présents chez 95 % des patientes même asymptomatiques. Ils permettent donc d'identifier précocement la maladie, avant l'apparition des signes cliniques. Leur titre n'est pas corrélé avec l'activité de l'affection qui est très variable et s'évalue sur la concentration de la bilirubine (péjorative lorsque supérieure à 100 µmol/L).

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DE LA TRANSFERRINE CARBOXYDÉFICIENTE OU TRANSFERRINE DÉFICIENTE EN CARBOHYDRATE (CDT) OU TRANSFERRINE DÉFICIENTE EN ACIDE SIALIQUE

POUR MÉMOIRE

Protéine de transport du fer, synthétisée dans le foie, la transferrine est une glycoprotéine dont les chaînes oligosaccharidiques (glycaniques) comportent à leur extrémité un nombre variable d'acides sialiques, qui définissent huit isoformes.
Dans le sang, les formes très sialylées, penta- ou tétrasialylées, représentent la quasi-totalité de la transferrine. Il y a très peu (< 2 %) de formes mono- ou désialylées.
L'alcool réduit la synthèse des isotransferrines tétrasialylées de sorte que l'augmentation relative des isoformes mono- ou désialylées dans le plasma est signe d'intoxication alcoolique.

CDT : valeurs usuelles

Les résultats sont exprimés soit :
- en unités internationales :
 - ≤ 20 unités/L (60 mg/L) chez l'homme,
 - ≤ 25 unités/L (70 mg/L) chez la femme ;
- en pourcentage : < 2,6 % (en chromatographie échangeuse d'ions).

CLINIQUE

■ C'est surtout par l'entretien avec le patient, aidé si besoin de questionnaires spécifiques, que le diagnostic d'abus d'alcool peut être porté.

■ Les marqueurs biologiques (VGM, gamma-GT, CDT) sont néanmoins utiles pour faire prendre conscience de l'abus d'alcool à un patient qui s'en préoccupe peu. Ils facilitent le diagnostic de rechute.

- Des trois marqueurs, le VGM est le plus long à s'installer et le plus lent à régresser.
- La CDT est le marqueur le plus précoce. Sa sensibilité varie avec les quantités d'alcool absorbées. Elle est de l'ordre de 80 % pour une consommation de plus de 50 g/j pendant plus d'une semaine. Sa spécificité est supérieure à 90 %, la CDT n'étant augmentée en dehors de l'alcoolisme que par la grossesse, les insuffisances hépatiques sévères et par une maladie génétique rare, l'anomalie de glycosylation des glycoprotéines de type 1 (responsable de troubles psychomoteurs).
- La CDT décroît au cours du sevrage chez les patients qui ont une CDT initialement élevée. Le délai de retour à la normale est de 2 à 4 semaines.

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE L'AMYLASE

POUR MÉMOIRE

Enzyme hydrolysant l'amidon, l'amylase est élaborée par le pancréas et les glandes salivaires. Elle se déverse dans le sérum chaque fois que se produit, dans ces glandes, une obstruction canalaire ou une nécrose cellulaire, puis passe dans les urines.

Amylase : valeurs usuelles

- **Les valeurs dépendent de la technique utilisée. Se renseigner auprès du laboratoire.**
- **Chez l'adulte, avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique à 30 °C : 10 à 45 U/L.**
- **L'amylasémie est basse à la naissance. Les valeurs de l'adulte sont atteintes entre 5 et 10 ans.**

CLINIQUE

Hyperamylasémies salivaires

- Au cours des oreillons, des infections bactériennes, des tumeurs ou des lithiases des glandes salivaires, une élévation modérée de l'amylasémie est habituelle.
- L'alcoolisme chronique est également la cause d'une augmentation modeste (N × 2 ou N × 3) de l'amylasémie salivaire.

Hyperamylasémies pancréatiques et syndromes douloureux abdominaux

- L'amylase est surtout dosée en cas de douleurs abdominales. L'hyperamylasémie est en effet un bon signe de pancréatite aiguë à condition d'exiger des concentrations élevées (au moins N × 5). Elle est moins spécifique toutefois que l'augmentation de la lipase (normale : < 165 UI/L) dont l'élévation (N × 3) persiste en outre plus longtemps.
- En dehors des pancréatites, l'hyperamylasémie s'observe dans de nombreux syndromes douloureux abdominaux : migrations calculeuses à travers l'ampoule de Vater, perforation d'ulcère (passage de liquide gastrique contenant de l'amylase dans la cavité péritonéale), infarctus mésentérique, hémopéritoine. Les injections d'opiacés (spasme de l'Oddi) peuvent également augmenter l'amylasémie.

Macro-amylasémie

La macro-amylasémie est due à une captation de l'amylase sérique par des immunoglobulines (IgA, IgG). Ce complexe de haut poids moléculaire ne peut pas être filtré par le glomérule ce qui entraîne une hyperamylasémie persistante. Il n'y a pas d'amylasurie. On ignore la signification de ce syndrome, qui frappe de 0,5 à 2 % de la population générale.

DÉTECTER *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori (Hp) est un bacille spiralé, flagellé, Gram négatif, strictement adapté à la muqueuse gastrique humaine. Sa survie dans l'estomac, un milieu où le pH est inférieur à 2, est due à la production d'une uréase qui, en dégradant l'urée du milieu en ammonium et bicarbonates, lui permet d'alcaliniser son environnement immédiat.

INFECTION À *H. PYLORI*

L'infection à *H. pylori* est très répandue, plus fréquente dans les pays en voie de développement (80 à 90 % de la population) que dans les pays industrialisés (25 à 30 %). La transmission est interhumaine par voie orale–orale directe, durant la petite enfance. L'infection perdure pendant des décennies, voire toute la vie.

Infectée par *H. pylori*, la muqueuse gastrique développe une forte réaction immunitaire à la fois humorale et locale sous la forme d'une gastrite chronique. D'ordinaire cette gastrite chronique reste asymptomatique. Toutefois, certains patients développent au cours du temps soit une maladie ulcéreuse (environ 10 % des personnes infectées), soit un cancer gastrique (1 %). L'évolution vers la maladie ulcéreuse est associée à une gastrite antrale ainsi qu'à une hypersécrétion acide. L'évolution vers le cancer gastrique est associée à une pangastrite et à une hyposécrétion acide.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE D'*H. PYLORI*

La recherche d'*H. pylori* est recommandée chez les malades souffrant d'un ulcère gastrique ou duodénal prouvé par fibroscopie ou d'un lymphome MALT (lymphome de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses) à localisation gastrique, lymphome rare mais susceptible de régresser après traitement anti-Hp.
Elle peut être étendue à certains sujets à risque de cancer : patients suivis pour cancer gastrique traité par gastrectomie partielle ou suivis pour gastrite atrophique, parents de malades suivis pour cancer gastrique.

RECHERCHE D'*H. PYLORI*

Méthodes directes

- Elles mettent en évidence *H. pylori* dans les biopsies antrales et fondiques prélevées au cours de l'endoscopie ayant permis le diagnostic d'ulcère.
- L'examen histologique montre à fort grossissement les bactéries spiralées caractéristiques.
- Le test rapide à l'uréase, sur un fragment biopsique maintenu à 37°, repose sur le virage d'un indicateur coloré témoignant de l'alcalinisation du milieu due à l'activité uréasique de Hp.
- La culture des bactéries à partir des biopsies n'est réalisée que dans des laboratoires spécialisés. La bactérie pousse en 3 ou 4 jours. Elle est identifiée grâce à ses enzymes et peut faire l'objet d'un antibiogramme.

Méthodes indirectes

Elles sont de deux types, réalisables dans tout laboratoire : le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C et la sérologie.

Test respiratoire à l'urée marquée (TRU)

- Ce test repose sur l'activité uréasique d'*H. pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniac et gaz carbonique. Il consiste à faire ingérer au patient, dans un peu de liquide, de l'urée marquée au ^{13}C, un isotope stable, non radioactif, utilisable sans autorisation spéciale, puis à détecter le CO_2 marqué dans deux échantillons d'air expiré recueillis dans des tubes à essais, l'un avant, l'autre 30 minutes après la prise d'urée.
- Le test est positif si le deuxième échantillon contient plus de 6 % de gaz carbonique que le premier.
- Le TRU permet de s'assurer du succès du traitement 4 semaines après son arrêt.

Sérologie

Des tests en Elisa reconnaissent la réponse anticorps (de classe IgG) à l'infection. Il n'est pas recommandé de se contenter d'une sérologie sans gastroscopie chez un patient douloureux ou dyspeptique. En revanche, une sérologie initiale est indiquée en cas d'ulcère Hp négatif.

SUIVI DU TRAITEMENT D'UN ULCÈRE GASTRODUODÉNAL

Le traitement fait appel à une trithérapie de 7 jours associant amoxicilline (ou métronidazole en cas d'allergie aux bêtalactamines), clarithromycine et un inhibiteur de la pompe à protons à double dose. L'éradication est obtenue dans 80 à 90 % des cas. Elle est contrôlée par des TRU effectués 4 et 12 mois après l'arrêt du traitement en cas d'ulcère duodénal. Des tests de résistance sont indiqués en cas d'échec. En cas d'ulcère gastrique, une fibroscopie de contrôle est généralement pratiquée 4 semaines après le traitement.

Après traitement, la sérologie reste positive plusieurs années après la disparition d'*H. pylori*.

CHAPITRE

5

Maladies du rein

PLAN DU CHAPITRE

- COMPRENDRE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE
- INTERPRÉTER UNE CLAIRANCE DE LA CRÉATININE
- INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE LA CRÉATININE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'URÉE SANGUINE
- INTERPRÉTER UN EXAMEN CYTOBACTÉRIOLOGIQUE URINAIRE
- INTERPRÉTER UNE PROTÉINURIE

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

COMPRENDRE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une réduction permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) secondaire à l'évolution défavorable d'une maladie rénale.

Le DFG est mesuré par la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft et Gault (*cf.* p. 80). Il est de 120 ± 20 mL/min/1,73 m^2 lorsque la fonction rénale est normale.

Le degré de réduction du DFG définit le stade de l'insuffisance rénale (voir tableau 5.1 p. 80).

CAUSES

- La prévalence de l'IRC augmente en France en raison de l'augmentation de la durée de la vie et de la fréquence accrue du diabète sucré.
- Chez l'adulte, les principales causes de l'IRC sont actuellement les maladies cardiovasculaires et le diabète, retrouvés dans plus de la moitié des cas. Les glomérulonéphrites primitives (20 % des cas), les néphrites interstitielles (12 % des cas) et les néphropathies héréditaires (environ 8 % des cas) viennent ensuite.
- Chez l'enfant, les malformations urinaires, l'hypoplasie rénale et les glomérulonéphrites représentent les principales causes d'insuffisance rénale chronique.
- Quelle que soit la maladie causale, l'insuffisance rénale résulte de la destruction progressive des néphrons. Trois processus anatomopathologiques sont à l'œuvre : la glomérulosclérose, qui transforme les glomérules en pains à cacheter, la fibrose tubulo-interstitielle qui altère les tubules et la sclérose vasculaire qui rigidifie les vaisseaux artériels.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- L'insuffisance rénale est longtemps asymptomatique ou ne se manifeste que par des signes peu spécifiques (fatigue, anémie).
- Aussi est-elle ordinairement découverte par des examens systématiques pratiqués lors du suivi d'une maladie rénale chronique, d'une affection dangereuse pour les reins (une hypertension, un diabète sucré par exemple), lors d'un bilan de santé ou encore avant la prescription d'un médicament potentiellement néphrotoxique.
- Le diagnostic est affirmé sur l'augmentation de la créatinine plasmatique et la baisse de la clairance calculée de la créatinine.

- Le caractère chronique de l'insuffisance rénale est facilement établi sur l'histoire clinique, la diminution de la taille des reins en imagerie, éventuellement sur la présence d'une anémie et/ou d'une hypocalcémie.

ÉVOLUTION

La progression de l'IRC est variable. Elle est plus rapide chez les hommes, les malades atteints d'une néphropathie initiale glomérulaire.

Trois facteurs contribuent à l'aggravation progressive de l'insuffisance rénale :

- l'hypertension artérielle, qui est impliquée dans la sclérose glomérulaire et augmente le débit sanguin glomérulaire dans les néphrons restés sains ;
- la richesse du régime en protides qui augmente aussi le flux glomérulaire ;
- une protéinurie importante, à cause de sa toxicité tubulaire.

Il est important de limiter au maximum l'importance de ces facteurs dès le début de l'IRC.

À la phase d'insuffisance rénale modérée apparaissent les premiers symptômes :

- une polyurie est habituelle qui se maintient jusqu'à la phase terminale. Elle est faite d'urines pâles peu concentrées. Elle est due aux altérations des tubules qui moins sensibles à l'hormone antidiurétique (ADH) perdent leurs capacités de concentrer les urines. Cette incapacité des reins à réguler l'équilibre hydrique expose les patients à des surcharges ou des déshydratations ;
- une hypertension, majorée par un régime trop riche en sel, s'installe ;
- la concentration de l'urée augmente dans le sang (d'où le vieux terme d'urémie), surtout si le régime est riche en protéines. L'urée est peu toxique mais elle diminue l'agrégation plaquettaire et accélère la glomérulosclérose par augmentation de la charge filtrée.

À la phase d'insuffisance rénale sévère, l'hypertension artérielle à la fois cause, symptôme et facteur d'aggravation de l'IRC provoque une usure accélérée des néphrons et retentit sur les vaisseaux cérébraux et rétiniens. C'est un facteur d'insuffisance ventriculaire gauche par augmentation de la post-charge.

L'anémie est quasi constante. Normochrome, normocytaire, arégénérative, elle est due principalement à une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine par les reins.

Au fur et à mesure que s'altèrent les tubules, diminue la capacité du rein à hydroxyler la vitamine D, à produire du calcitriol, le métabolite le plus actif de la vitamine D. Cette carence en vitamine D active diminue l'absorption du calcium, induit une hypocalcémie et provoque un défaut de minéralisation osseuse : une ostéomalacie. Combinée à l'hyperphosphorémie, l'hypocalcémie entraîne une hyperparathyroïdie secondaire,

réactionnelle responsable de calcifications des parties molles des vaisseaux et des valves cardiaques.
Le bilan sodé est très longtemps normal au cours de l'IRC. De même l'augmentation de la concentration tubulaire en potassium permet de conserver longtemps une excrétion de potassium satisfaisante si bien que l'hyperkaliémie est tardive au cours de l'IRC (clairance < 10 mL/min). Mais certains médicaments sont susceptibles de majorer le risque d'hyperkaliémie.
Au fur et à mesure de la réduction néphronique, la sécrétion des ions H' diminue et la régénération des bicarbonates est altérée, d'où une tendance croissante à l'acidose métabolique avec baisse progressive des bicarbonates.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- Le traitement de la maladie causale, lorsqu'il est possible, permet de ralentir la dégradation de la fonction rénale. Il est d'autant plus efficace qu'il est précoce. Il a plus de chance de succès en cas de néphropathie secondaire à une obstruction que dans les glomérulopathies primitives.
- Quelle que soit la cause, une IRC impose de mettre en œuvre le plus tôt possible des mesures de « néphroprotection ». Elles consistent à réduire la pression artérielle (les IEC sont le plus souvent utilisés en première intention), à contrôler la protéinurie par une restriction modérée des apports protéiques quotidiens et, en cas de diabète, à maintenir un équilibre glycémique et lipidique strict.
- L'anémie est combattue par l'érythropoïétine humaine recombinante. La prévention et le traitement de l'ostéodystrophie rénale font appel au carbonate de calcium et la vitamine D de façon à obtenir une calcémie normale, et une PTH moins élevée.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE AU STADE TERMINAL

En France, 45 000 personnes sont en insuffisance rénale terminale. Un tiers d'entre elles a bénéficié d'une greffe de rein, deux tiers d'entre elles sont traitées par dialyse.
La dialyse consiste à échanger les substances nocives contenues dans le sang des insuffisants rénaux avec une solution proche d'un plasma normal à travers une membrane semi-perméable. Cette membrane peut être le péritoine du patient : dialyse péritonéale ou une membrane contenues dans un dialyseur : hémodialyse (« rein artificiel »).

L'hémodialyse est de loin la méthode la plus utilisée (90 %). Une séance de dialyse dure 4 heures en moyenne. Trois séances par semaine sont nécessaires. Les séances peuvent avoir lieu au domicile avec l'aide d'une infirmière (éventuellement la nuit) ou dans un centre spécialisé. Elle nécessite la création d'un abord vasculaire (par fistule artérioveineuse à l'avant-bras) afin d'alimenter la circulation extracorporelle.
La greffe rénale lorsqu'elle est possible permet de guérir l'IRC. Elle redonne au patient qui en bénéficie toute sa liberté et produit chez lui une sensation de mieux-être par rapport à la dialyse.
En France, la majorité des greffes rénales sont effectuées à partir de reins de cadavre, très peu à partir de reins provenant de donneurs vivants.
La greffe impose un traitement immunosuppresseur permanent. La durée moyenne d'un greffon est d'une douzaine d'années ce qui peut conduire à des transplantations itératives chez le même patient.

INTERPRÉTER UNE CLAIRANCE DE LA CRÉATININE

POUR MÉMOIRE

Catabolite de la créatine-phosphate musculaire, la créatinine est éliminée dans les urines par filtration et n'est ni réabsorbée ni sécrétée (ou très peu) par le tubule. Aussi sa clairance (son débit d'épuration plasmatique), proche de celle de l'inuline, peut-elle être utilisée pour mesurer le débit de filtration glomérulaire (DFG). En réalité si cette proposition est valable, c'est parce que les dosages usuels surestiment la créatininémie plasmatique et qu'une partie de la créatinine est excrétée par le tubule. Malgré ces approximations, la fonction rénale (c'est-à-dire le DFG) est appréciée en pratique courante par la clairance de la créatinine mesurée ou calculée.
La mesure de la clairance de la créatinine se fait selon la formule :

$$CC\ (mL/min) = CU\ (\mu mol/L) \times \text{débit urinaire}\ (mL/min)/CP\ (\mu mol/L)$$

CC = clairance de la créatinine ; CU = concentration urinaire de la créatinine ; CP = concentration plasmatique de la créatinine.

Clairance de la créatine : valeurs usuelles

- La clairance de la créatinine est de 100 mL/min pour 1,73 m^2 de surface corporelle (120 ± 20 mL/min) chez l'adulte sain de 40 ans.
- Elle baisse en moyenne de 1 % par an à partir de 40 ans. Elle est diminuée de moitié à 80 ans.
- Elle augmente de 30 à 50 % au cours de la grossesse dès la 4e semaine.

CLINIQUE

Insuffisance rénale chronique

La mesure de la clairance de la créatinine permet d'estimer le degré d'insuffisance rénale et d'en suivre la progression ainsi que l'a résumé la HAS en 2005 (tableau 5.1).

Tableau 5.1.
Stade d'une insuffisance rénale chronique.

DFG (mL/min/1,73 m²)	Degré d'insuffisance rénale
> 90 avec marqueurs d'atteinte rénale	Maladie rénale sans insuffisance rénale
60 à 89 avec marqueurs d'atteinte rénale	Maladie rénale chronique*
30 à 59	Insuffisance rénale modérée
15 à 29	Insuffisance rénale sévère
< 15 ou dialyse	Insuffisance rénale terminale**

* La maladie rénale chronique débute avec au moins l'un des marqueurs d'atteinte rénale (micro-albuminurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies échographiques du rein). Un DFG compris entre 60 et 90 mL/min ne signifie pas à lui seul une maladie rénale en particulier chez la personne âgée mais il faut rechercher un des autres marqueurs biologiques ou morphologiques de la MRC.
**Indépendamment de la date de début du traitement.

Clairance calculée

Malgré les apparences, le recueil des urines est le temps le plus délicat de cet examen, car il est difficile d'obtenir des patients un recueil complet et une mesure exacte du volume urinaire. C'est pourquoi plusieurs formules permettant de calculer la clairance de la créatinine sans recueil urinaire ont été mises au point.

Formule de Cockcroft et Gault

La plus utilisée est celle de Cockcroft et Gault (1976) :

$$\text{Clairance créatinine (mL/min)} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times k/\text{créatininémie}$$

L'âge est exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/L et k est égal à 1,24 chez l'homme, à 1,04 chez la femme.

Formule du MDRD

La formule du MDRD (calculée à partir d'une cohorte de patients enrôlés dans l'étude *modification of diet in renal disease*) adoptée par la Société française de néphrologie est plus complexe mais ne nécessite pas la mesure du poids. Elle donne le débit de filtration glomérulaire exprimé en mL/min pour 1,73 m² de

surface corporelle. Elle a été révisée à plusieurs reprises. La formule de 2006 est la suivante :
DFG = 175 × créatinine plasmatique (en mol/L) × 0,0113 – 1,154 × âge (en années) – 0,203 (× 0,742 si femme)

Formule CKD-EPI

La formule CKD-EPI *(chronic kidney disease epidemiology collaboration)* élaborée à partir d'une série de plus de 8000 patients est plus complexe. Elle serait plus exacte que celle du MDRD surtout pour les valeurs comprises entre 60 et 90 mL/min/1,73 m^2.
Ces trois formules ne sont pas fiables lorsque la masse musculaire est anormale (obèses, amputées, femmes enceintes, grands dénutris) et après 75 ans (HAS). Elles ne sont pas validées chez l'enfant (chez qui la formule la plus utilisée est celle de Schwartz).
Le débit de filtration glomérulaire donné par les formules MDRD, CKD-EPI ou de Schwartz est calculé directement par les automates.

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE LA CRÉATININE

POUR MÉMOIRE

Catabolite de la créatine musculaire, la créatinine est éliminée dans les urines. Chez un sujet donné, la quantité de créatinine éliminée quotidiennement est remarquablement fixe, en rapport avec la masse musculaire du sujet. Comme la créatinine est éliminée par le rein uniquement par filtration et n'est ni réabsorbée ni sécrétée (ou très peu) par le tubule, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique de créatinine et le débit de filtration glomérulaire (lorsque le débit glomérulaire baisse, une concentration plus élevée dans le filtrat glomérulaire permet d'éliminer autant de créatinine). La concentration de créatinine plasmatique ne dépend ni du volume des urines, ni du régime alimentaire.

Créatinine plasmatique : valeurs usuelles

- Chez l'homme : 80 à 110 µmol/L (9 à 13 mg/L).
- Chez la femme : 60 à 90 µmol/L (7 à 10 mg/L).
- Chez l'enfant de moins de 5 ans : 20 à 40 µmol/L.
- Lors de la grossesse, en raison de l'élévation physiologique du débit sanguin rénal, la créatinine plasmatique s'abaisse en deçà de 50 µmol/L.
- Facteurs de conversion : mg/L × 8,8 = µmol/L *et* µmol/L × 0,11 = mg/L.

CLINIQUE

Insuffisance rénale chronique

Reflet de la filtration glomérulaire, la créatininémie permet de suivre les progrès d'une insuffisance rénale chronique. Toutefois la relation entre filtration glomérulaire et créatinine est une hyperbole (la créatinine étant en abscisse), si bien que la créatinine détecte mal l'insuffisance rénale débutante : à des diminutions déjà fortes de la filtration glomérulaire correspondent des augmentations modestes de créatininémie. En revanche, en cas d'insuffisance rénale avancée, toute réduction même modeste de la filtration glomérulaire se traduit par une élévation sensible de la créatinine plasmatique.

Insuffisance rénale aiguë

- L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une urgence, traitée dans les services de réanimation. Elle ne concerne guère l'odontologiste. Son diagnostic repose sur l'élévation rapide de la créatinine jugée sur deux examens successifs.
- Une IRA peut être obstructive, fonctionnelle, organique.
- L'insuffisance rénale obstructive est reconnue à l'imagerie.
- La distinction entre IRA prérénale ou fonctionnelle et IRA organique se fait sur des critères cliniques et sur l'évaluation de la fonction de concentration. Le dosage de la créatinine plasmatique et urinaire est pris en compte dans cette évaluation.

Rhabdomyolyse

Toute rhabdomyolyse (écrasement musculaire), pour peu qu'elle soit suffisamment marquée, élève transitoirement la créatininémie indépendamment de son éventuel retentissement rénal.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'URÉE SANGUINE

POUR MÉMOIRE

Le dosage de l'urée sanguine est encore demandé pour objectiver une insuffisance rénale, bien que cette mesure soit peu sensible (l'urée sanguine ne dépassant les limites de la normale que pour une réduction néphronique de plus de moitié) et peu spécifique.

Urée sanguine : valeurs usuelles

- 2,5 à 10 mmol/L (soit de 0,10 à 0,50 g/L).
- Facteurs de conversion : g/L × 16,67 = mmol/L *et* mmol/L × 0,06 = g/L.

CLINIQUE

- Le dosage de l'urée se prête mal à l'évaluation de la fonction rénale qui doit se faire par le calcul de la clairance de la créatinine.
- Il n'y a pas lieu de demander à la fois un dosage de l'urée et de la créatinine pour dépister une insuffisance rénale sauf en cas d'insuffisance rénale aiguë.
- Au cours des insuffisances rénales fonctionnelles (ou prérénales), une élévation proportionnellement plus importante de l'urée que de la créatinine est habituelle, et le rapport urée/créatinine est supérieur à 100 en notation molaire. Il est proche de 50 en cas d'insuffisance rénale organique.
- L'insuffisance hépatocellulaire abaisse la concentration de l'urée à la limite inférieure ou en dessous des valeurs usuelles.

☑ ***Remarque***

Les Anglo-Saxons n'expriment pas l'urée en g/L mais en mg d'azote uréique (BUN ou blood urea nitrogen) qu'il faut multiplier par 2 pour obtenir l'urée en g/L.

INTERPRÉTER UN EXAMEN CYTOBACTÉRIOLOGIQUE URINAIRE

L'examen cytologique et bactériologique des urines fournit des renseignements précieux pour le diagnostic des maladies de l'arbre urinaire et singulièrement des infections urinaires.

EXAMEN CYTOLOGIQUE OU CULOT DE CENTRIFUGATION

La centrifugation des urines à faible vitesse au laboratoire permet d'obtenir un « culot » riche en cellules qui peut être examiné au microscope sur lame après coloration.
Le culot de centrifugation normal ne contient que de rares cellules vésicales, des cristaux dont le type varie avec le pH. Il n'y a pas de bactéries ni de cylindres granuleux. On observe moins de cinq globules rouges et moins de dix globules blancs/µL d'urine.

- La présence de globules rouges en quantité supérieure à 5/µL ou 5000/mL traduit une hématurie (due à une néphropathie glomérulaire, une lithiase, une tumeur, etc.).
- La présence de globules blancs en quantité supérieure à 10/µL ou 10 000/mL témoigne d'une leucocyturie (globules blancs non altérés) ou d'une pyurie (globules blancs altérés). La pyurie est constante ou presque dans les infections urinaires.
- Des cylindres « hyalins » sont sans signification pathologique, des cylindres incrustés d'hématies traduisent une lésion glomérulaire (très souvent une glomérulonéphrite proliférative), des cylindres leucocytaires sont en faveur d'une inflammation rénale.

Des automates permettent actuellement une étude rapide et sûre des sédiments urinaires. Ils détectent les hématies, les leucocytes isolés ou en amas, les cellules épithéliales pavimenteuses ou non, les cristaux d'oxalate de phosphate ou d'acide urique, les cylindres hyalins (HYA) et pathologiques (PAT), le sperme, le mucus, les bactéries.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE : RECHERCHE D'UNE INFECTION URINAIRE

Une infection urinaire est une infection de la colonne d'urines. Elle peut être « haute » occupant le bassinet (pyélo) et le rein (néphrite) ou « basse » localisée à la vessie. Les infections hautes sont fébriles. Les infections basses ne le sont pas.

Bandelettes urinaires (leucocytes–nitrites)

Les bandelettes urinaires permettent de détecter en moins de 2 minutes :

- l'activité leucocyte–estérase traduisant la présence de leucocytes ;
- la production de nitrites traduisant la présence de bactéries.

Une bandelette négative permet de dire que l'infection urinaire est très peu probable. En revanche, une bandelette positive ne suffit pas à affirmer l'infection urinaire. Une uroculture est nécessaire.

Le test des nitrites est pris en défaut lorsque le pH urinaire est très acide, lorsque la densité des germes est faible. Il ne détecte pas les germes non producteurs de nitrites : streptocoques, staphylocoques, *Pseudomonas aeruginosa*. Son intérêt est moindre que le test à la leucocyte–estérase.

Uroculture

La culture des urines ensemencées sur une boîte de Petri permet de détecter la présence de bactéries dans les urines. Kass a montré qu'il était possible d'affirmer l'existence d'une infection urinaire et de la distinguer d'une simple bactériurie en dénombrant les unités formant colonies (UFC) par mL d'urine. Les travaux de Kass ont près de cinquante ans, mais ils font toujours autorité faute d'études nouvelles.

Pour Kass :

- une bactériurie > 10^5 UFC/mL traduit l'infection des urines ;
- une bactériurie < 10^3 UFC/mL exclut l'infection urinaire ;
- une bactériurie comprise entre 10^3 et 10^5 UFC/mL requiert un ECBU de contrôle car elle peut traduire une infection dans certaines circonstances.

Les germes le plus souvent retrouvés à l'uroculture sont *Escherichia coli* responsable d'au moins 80 % des infections communautaires et de la moitié des infections nosocomiales, et *Proteus mirabilis*. Viennent ensuite *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus D* puis les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp.).

Leur identification est suivie d'un antibiogramme portant sur les antibiotiques diffusant dans l'urine.

INTERPRÉTER UNE PROTÉINURIE

La présence de protéines plasmatiques dans les urines a une grande valeur sémiologique. C'est parfois le seul signe d'une atteinte rénale.

RECHERCHE

La recherche d'une protéinurie utilise des bandelettes réactives (type Albustix®), imprégnées de bleu de bromophénol, immergées brièvement dans de l'urine fraîche. L'indicateur coloré vire du jaune au vert en présence de protéines. Les résultats sont exprimés en croix (de 0 à++++). Le seuil de sensibilité est de l'ordre de 200 mg/L.
La technique expose à :

- des faux positifs : bandelettes trop anciennes, urines alcalines (pH > 7), infection urinaire à germe uréasique ;
- des faux négatifs : les bandelettes ne décèlent ni la micro-albuminurie, ni les chaînes légères d'immunoglobulines caractéristiques du myélome.

En présence d'une hématurie ou d'une pyurie, la constatation d'une protéinurie n'autorise aucune conclusion. La recherche doit être répétée après disparition de l'hématurie ou de l'infection.
Toute protéinurie trouvée positive à la bandelette doit être confirmée par un dosage au laboratoire.

DOSAGE

Le dosage s'effectue soit sur les urines de 24 heures (recueil validé par le dosage de la créatininurie), soit sur un échantillon en notant soigneusement la durée du recueil. Le résultat est exprimé en débit : g/24 h ou mg/min, et non en g/L (il est parfois rendu en mg/mol de créatinine).

Protéinure et microprotéinure : valeurs usuelles

- La protéinurie physiologique est inférieure à 30 mg/24 h ou 20 µg/min ou 3 mg/mmol (> 95 % des sujets normaux).
- Par « micro-albuminurie », on entend une protéinurie supérieure à la protéinurie physiologique mais en deçà du seuil de sensibilité des bandelettes (200 mg/L soit 300 mg/24 h). Mesurée par immunodosage, elle détecte les lésions précoces de la néphropathie diabétique et/ou hypertensive.
- Une protéinurie est qualifiée de faible lorsqu'elle est inférieure à 1 g/24 h, de moyenne entre 1 et 3 g/24 h, d'abondante au-dessus de 3 g/24 h.

PROTÉINURIES INTERMITTENTES

- Une protéinurie intermittente, sans caractère pathologique peut survenir de façon transitoire au décours d'un effort physique (marathon), d'une fièvre, d'un coup de chaleur, d'une poussée d'insuffisance cardiaque. Une légère protéinurie peut être observée à partir du 2e trimestre de grossesse.
- Une protéinurie est qualifiée d'orthostatique lorsqu'elle est présente uniquement dans les urines du jour, absente des urines de la nuit recueillies le matin au réveil avant le lever. Elle est strictement isolée et < 1 g/24 h. La raison de cette anomalie bénigne qui frappe des sujets jeunes, longilignes et hyperlordotiques est mal connue. Elle n'implique aucune restriction dans les activités du sujet et ne contre-indique pas les vaccinations.

PROTÉINURIES PERMANENTES

Une protéinurie permanente traduit une atteinte rénale. Les protéinuries abondantes supérieures à 3 g/24 h et riches en albumine sont dues à une atteinte glomérulaire. Les protéinuries inférieures à 2 g/24 h peuvent correspondre aussi bien à des lésions glomérulaires qu'à des lésions tubulaires.

PROTÉINURIES GLOMÉRULAIRES

Les protéines glomérulaires sont habituellement abondantes.

Syndrôme néphrotique

Si la protéinurie est élevée, supérieure à 3 g/24 h, et s'il existe en outre une hypo-albuminémie inférieure à 30 g/L, elle s'intègre dans le cadre d'un syndrome néphrotique. Le syndrome néphrotique se définit par l'association d'une protéinurie > 3 g/24 h faite majoritairement d'albumine et d'une hypo-albuminémie < 30 g/L. Une hypogammaglobulinémie est habituelle alors que les alpha-2 sont augmentées. Une hyperlipidémie est fréquente avec une hypercholestérolémie entre 3 et 5 g/L (7,8 à 12,8 mmol/L) et une hypertriglycéridémie de 2 à 5 g/L (2,2 à 5,5 mmol/L). Un état d'hypercoagulabilité est présent dans un quart des cas, lié notamment à la perte urinaire d'anticoagulants naturels : antithrombine et protéine S.
La cause habituelle d'un syndrome néphrotique chez l'enfant est la glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes ; chez l'adulte, c'est la glomérulonéphrite extramembraneuse (frappant les personnes âgées, parfois associée à un cancer).

Sélectivité des protéinuries

Une protéinurie est dite « sélective » lorsqu'elle est composée de petites molécules : albumine à plus de 80 % et globulines de faible poids moléculaire. Une protéinurie

est dite « non sélective » lorsque toutes les protéines du plasma sont représentées, y compris de grosses molécules. La sélectivité d'une protéinurie est appréciée (grossièrement) par l'électrophorèse des urines. Les protéinuries sélectives correspondent à des lésions glomérulaires peu importantes, les protéinuries non sélectives à des lésions glomérulaires graves.
Une protéinurie glomérulaire sélective isolée (sans hématurie, ni hypertension, ni insuffisance rénale) traduit souvent une glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes, une protéinurie non sélective, une glomérulonéphrite extramembraneuse, membranoprolifératives ou extracapillaire.

Syndrôme néphritique

Une atteinte glomérulaire évoluant sur un mode aigu (quelques jours ou semaines) se traduisant par des œdèmes, une hypertension aiguë et sévère, une protéinurie abondante, une hématurie, une insuffisance rénale aiguë caractérise le syndrome néphritique.
Il est bien rarement dû à une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, plutôt à une glomérulonéphrite extracapillaire, maladie grave évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale, ou une glomérulonéphrite par anticorps antimembrane basale (maladie de Goodpasture) ou encore une vascularite systémique (purpura rhumatoïde, maladie de Wegener).

Ponction-biopsie rénale

L'existence d'une protéinurie glomérulaire est une indication à pratiquer une ponction–biopsie rénale qui précisera la forme histologique de la néphrite et son pronostic. Cette indication n'est pas retenue chez l'enfant souffrant d'un syndrome néphrotique pur.

PROTÉINURIES TUBULAIRES

Les protéinuries tubulaires sont constituées de protéines de faible poids moléculaire (inférieur à 30 000 d) qui d'ordinaire sont filtrées par le glomérule et presque entièrement réabsorbées par le tubule, comme la bêta-2-microglobuline, la *retinol-binding-protein*, ou les chaînes légères d'immunoglobulines. Elles ne sont pas décelées par les bandelettes réactives, mais sont retrouvées sur les tracés électrophorétiques. Elles traduisent l'incapacité du tubule à cataboliser certaines protéines filtrées. Les protéinuries tubulaires s'observent dans les tubulopathies congénitales, les néphrites interstitielles, les reins polykystiques. Une protéinurie tubulaire associée à une albuminurie témoigne d'une néphropathie tubulo-interstitielle, ou d'un rejet de greffe.

This page intentionally left blank

CHAPITRE

6

Maladies des glandes endocrines

PLAN DU CHAPITRE

6.1 Hypophyse

- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE FOLLICULOSTIMULINE (FSH) ET D'HORMONE LUTÉINISANTE (LH) CHEZ LA FEMME
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE FOLLICULOSTIMULINE (FSH) ET D'HORMONE LUTÉINISANTE (LH) CHEZ L'HOMME
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE GH (HORMONE DE CROISSANCE)
- INTERPRÉTER UNE PROLACTINE ÉLEVÉE

6.2 Corticosurrénales

- COMPRENDRE LES MALADIES DES CORTICOSURRÉNALES
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ACTH
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CORTISOL (COMPOSÉ F)

6.3 Thyroïde

- COMPRENDRE LES MALADIES DE LA THYROÏDE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE T4 LIBRE THYROXINE LIBRE (FT4-T4L)
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE T3 OU TRI-IODOTHYRONINE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE TSH (TSH « ULTRASENSIBLE »)
- INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'ANTICORPS ANTIRÉCEPTEURS DE LA TSH
- INTERPRÉTER UN TITRE D'ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE THYROGLOBULINE

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

6.1 Hypophyse

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE FOLLICULOSTIMULINE (FSH) ET D'HORMONE LUTÉINISANTE (LH) CHEZ LA FEMME

POUR MÉMOIRE

Ces deux hormones hypophysaires à effet sexuel ou gonadotrophine – la FSH *(follicle stimulating hormone)* ou *follitropine*, la LH *(luteinizing hormone)* ou *lutropine* – agissent conjointement pour stimuler les ovaires. La sécrétion de FSH et de LH, très faible durant l'enfance, augmente à la puberté. Elle varie au cours du cycle menstruel. La FSH assure la maturation folliculaire (comme son nom l'indique) et provoque la sécrétion des œstrogènes par les cellules de la granulosa. La LH déclenche l'ovulation au moment de son pic sécrétoire et maintient la sécrétion d'œstradiol et de progestérone par le corps jaune durant la phase lutéale.

FSH-LH : valeurs usuelles chez la femme

Les valeurs sont exprimées en unités biologiques. Elles sont variables selon la technique utilisée. À titre indicatif :

- phase folliculaire :
 - FSH = 2 à 10 UI/L,
 - LH = 0,5 à 5 UI/L ;
- ovulation :
 - (× 2 valeur de FSH) : FSH = 5 à 20 UI/L,
 - (× 6 valeur de LH) : LH = 10 à 30 UI/L ;
- ménopause (perte du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes) :
 - FSH > 20 UI/L,
 - LH > 10 UI/L.

CLINIQUE

Le dosage de FSH plasmatique permet de différencier les insuffisances ovariennes ou primitives des insuffisances hypophysaires. C'est l'examen clé du diagnostic des aménorrhées.

FSH et LH basses : insuffisance hypophysaire

Des concentrations basses de FSH et LH traduisent une insuffisance hypophysaire (ou hypothalamo-hypophysaire).

Les plus fréquentes sont les *insuffisances fonctionnelles* :

- elles se traduisent par des aménorrhées « psychogènes » survenant après un traumatisme affectif.
- certaines s'intègrent dans le cadre des troubles du comportement alimentaire (TCA) dont la forme la plus achevée est l'anorexie mentale. La pratique intensive du sport peut également en être la cause.

Les *déficits gonodotropes hypophysaires « organiques »* sont plus rares :

- le *syndrome de Sheehan* est une insuffisance hypophysaire globale due à une nécrose ischémique de l'hypophyse, secondaire à un accouchement hémorragique. Il se traduit par une absence de montée laiteuse et de retour de couches. L'ACTH est bas associé à un cortisol plasmatique effondré, la TSH est basse, la prolactine effondrée ;
- les *tumeurs de l'hypophyse* ou de l'hypothalamus (10 % de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes) entraînent une insuffisance hypophysaire par compression ou destruction des cellules hypophysaires. Les tumeurs en cause, recherchées en IRM, sont des adénomes hypophysaires, des craniopharyngiomes (tumeur embryonnaire). Parfois les lésions ne sont pas tumorales mais infiltratives (sarcoïdoses par exemple) ;
- les hyperprolactinémies inhibent la sécrétion de gonatrophines, provoquant une aménorrhée–galactorrhée. Si la prolactine dans le sang dépasse 150 ng/mL, le diagnostic d'adénome à prolactine (à rechercher systématiquement en imagerie car il peut menacer la vision ou grossir brusquement à l'occasion d'une grossesse) est très probable.

FSH et LH élevées ou normales : insuffisance ovarienne primitive

Des gonadotrophines élevées (avec FSH élevée supérieure à 15 UI/L, LH élevée ou normale) indiquent une insuffisance ovarienne primaire, basse :

- bien rarement, l'*insuffisance ovarienne est constitutionnelle,* liée à une *dysgénésie gonadique* dont la plus connue est le syndrome de Turner associant une aménorrhée primaire, une absence de caractères sexuels secondaires et des anomalies somatiques (petite taille, cou palmé…). Il est dû à une délétion du chromosome X se traduisant par un caryotype X0.
- le plus souvent, l'*insuffisance ovarienne est acquise* (l'aménorrhée est secondaire) due à une castration chirurgicale, chimiothérapique ou radiothérapique ou à une

ménopause précoce. La ménopause est dite précoce lorsqu'elle s'installe avant 40 ans. Elle est souvent familiale. L'aménorrhée s'accompagne de bouffées de chaleur et d'une hypo-œstrogénie clinique. Le test aux progestatifs est négatif. Le diagnostic est affirmé par une concentration de FSH très élevé confirmé par deux dosages à 1 mois d'intervalle :

- une concentration de FSH normale avec LH élevée (rapport LH/FSH > 2) évoque une *maladie des ovaires polykystiques* (Stein-Leventhal), au cours de laquelle il existe une ovulation rare et une LH de base élevée sans pic ovulatoire.

Dans les formes évoluées, l'aménorrhée, ou la spanioménorrhée, s'associe à de l'acné, un hirsutisme, une obésité. L'anovulation est cause de stérilité. L'échographie montre deux gros ovaires microkystiques. Les androgènes plasmatiques (Δ4-androstènedione testostérone) sont augmentés. L'injection de GnRH (LH-RH) fait exploser les valeurs de LH tandis que la FSH répond peu restant normale ou basse.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE FOLLICULOSTIMULINE (FSH) ET D'HORMONE LUTÉINISANTE (LH) CHEZ L'HOMME

POUR MÉMOIRE

Ces deux hormones hypophysaires à effet sexuel ou gonadotrophine – la FSH *(follicle stimulating hormone)* ou *follitropine*, la LH *(luteinizing hormone)* ou *lutropine* – stimulent les sécrétions testiculaires.

La FSH contrôle la spermatogenèse en agissant sur les tubes séminifères avec peu d'effets sur l'hormonogenèse. La LH stimule la synthèse et la sécrétion de testostérone par le testicule.

FSH-LH : valeurs usuelles chez l'homme

Les valeurs sont exprimées en unités biologiques. Elles sont variables selon la technique utilisée.

À titre indicatif, chez l'homme adulte : FSH et LH de 3 à 7 UI/L.

CLINIQUE

FSH et LH diminuées : hypogonadismes hypogonadotrophiques

Lorqu'un retard pubertaire révélé à l'adolescence, par une absence de croissance testiculaire et de pilosité axillo-pubienne, s'accompagne d'une testostérone abaissée

< 1 µg/L et de concentrations de FSH et de LH basses (ou normales en dépit de la baisse de la testostérone) on est en présence d'un hypogonadisme hypogonadotrophique. Il peut s'agir soit d'un syndrome de Kallmann-de Morsier où l'hypogonadisme s'associe à une anosmie avec atrophie des bulbes olfactifs détectable en IRM, d'un hypogonadisme lié à une obésité avec mutation du gène de la leptine ou, soit plus souvent, d'un hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique.

FSH et LH élevées : hypogonadismes primaires

En revanche, lorsqu'un hypogonadisme s'accompagne d'une élévation des gonadotrophines (qui souvent porte davantage sur la FSH que sur la LH), on est en présence d'un hypogonadisme primaire (d'une insuffisance testiculaire primitive, basse) :

- certains sont congénitaux : anorchidie, syndrome de Klinefelter (atrophie gonadique, gynécomastie, grande taille, caryotype XXY) ;
- d'autres sont acquis : toxiques, traumatiques, secondaires à des torsions du testicule, à une orchite bilatérale.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE GH (HORMONE DE CROISSANCE)

POUR MÉMOIRE

Principal agent de la croissance chez l'enfant par l'intermédiaire de facteurs de sulfatation (somatomédines), la GH ou HGH *(human growth hormon)* ou somatotropine conserve, après la puberté, plusieurs effets métaboliques. Sa sécrétion par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse est sous la dépendance du GH-RH hypothalamique.

La sécrétion de GH est pulsatile, faite de 6 à 12 pics/24 h et très faible voire nulle entre les pics. La demi-vie de la GH est très courte. Un dosage isolé de GH n'a donc pas de sens. La GH est dosée au cours d'épreuves de stimulation ou de freinage.

Hormone de croissance GH : valeurs usuelles de la GH

Les valeurs peuvent varier avec les techniques.
À titre indicatif :

- chez l'adulte : < 5 ng/mL ou 15 mU/L ;
- chez l'enfant : < 10 ng/mL à 8 h à jeun, ou 30 mU/L.

CLINIQUE

Acromégalie

Cette maladie rare est due à une hypersécrétion d'hormone de croissance par un adénome hypophysaire. Il en résulte une hypertrophie des organes. Le nez est épaté, les lèvres sont épaisses, les arcades sourcilières saillantes, mains et pieds sont élargis et épaissis. Le tronc est le siège d'une gibbosité. Des céphalées et une amputation du champ visuel traduisent la tumeur hypophysaire.

L'acromégalie est souvent reconnue par les dentistes car elle provoque un prognathisme et un trouble de l'articulé dentaire.

C'est une maladie sévère qui se complique d'hypertension artérielle d'une hypertrophie ventriculaire aboutissant à l'insuffisance cardiaque. Un diabète sucré est fréquent. La tumeur hypophysaire risque (en l'absence d'intervention) de comprimer le chiasma optique et d'entraîner une cécité. Enfin les cancers sont plus fréquents chez les acromégales que dans la population générale en raison de l'action de la GH sur la croissance cellulaire.

Biologiquement, elle se caractérise par deux faits :

- L'IGF1 *(insulin-like growth factor 1)* rapporté à l'âge du patient est augmenté ;
- La GH, non freinable, reste supérieure à 1 ng/mL après hyperglycémie provoquée par voie orale prolongée jusqu'à la 6e heure.

En outre, la sécrétion de GH est :

- paradoxalement augmentée par la TRH à plus de la moitié des valeurs de base (alors que normalement la TRH ne stimule pas la sécrétion de GH) ;
- diminuée 8 fois sur 10 par la L-Dopa au lieu d'être augmentée.

Retards de croissance

Chez l'enfant, les retards de croissance par déficit total ou partiel en GH sont reconnus sur des épreuves de stimulation par l'arginine–insuline, l'ornithine, la clonidine ou par le facteur hypothalamique de stimulation de l'hormone de croissance (GRF : *growth releasing factor*), réalisées en service spécialisé.

Quel que soit le stimulus utilisé, une réponse < 10 ng/mL à deux épreuves de stimulation successives permet d'incriminer un déficit en somathormone.

INTERPRÉTER UNE PROLACTINE ÉLEVÉE

POUR MÉMOIRE

Sécrétée par les cellules éosinophiles de l'antéhypophyse, la prolactine a pour rôle principal de déclencher puis de maintenir la lactation.

À la différence des autres hormones hypophysaires, sa sécrétion ne fait pas intervenir un peptide stimulant hypothalamique. Elle est au contraire bloquée en permanence par la dopamine hypothalamique. La TRH, le VIP, la sérotonine sont à l'inverse des facteurs de stimulation.

Prolactine : valeurs usuelles

- Chez l'enfant impubère : 1 à 15 ng/mL.
- Chez la femme avant la ménopause : 5 à 20 ng/mL.
- Chez l'homme adulte : 5 à15 ng/mL.
- Le seuil pathologique est généralement fixé à 25 ng/mL.
- Les résultats sont parfois exprimés en unités internationales. Les facteurs de conversion varient selon les réactifs utilisés pour le dosage : 1 ng = de 21 à 36 µU/mL.

CLINIQUE

Grossesse

Au cours de la grossesse, la prolactine augmente régulièrement jusqu'à atteindre 250 ng/mL peu avant l'accouchement.
Après l'accouchement, les concentrations se normalisent en 2 semaines en l'absence d'allaitement.
En cas d'allaitement, chaque tétée provoque un pic de sécrétion dont l'amplitude s'atténue avec le temps, de sorte que 3 mois après le début de l'allaitement le taux de prolactine est redevenu normal.

Hyperprolactinémies

- Chez la femme, le dosage de la prolactine est demandé en première intention en cas d'aménorrhée, d'aménorrhée–galactorrhée ou de stérilité.
- Chez l'homme, il est habituel de doser la prolactine chez les patients consultant pour troubles sexuels car l'hyperprolactinémie peut être responsable d'impuissance.

Devant une hyperprolactinémie (prolactine > 25 ng/mL), il convient d'abord d'éliminer une insuffisance rénale chronique (la créatinine est élevée) ou une hypothyroïdie primaire basse (la TSH est élevée) qui toutes deux peuvent être la cause d'élévation modérées de la prolactine. Il faut évidemment éliminer une grossesse débutante.
Ces causes éliminées, une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire s'impose afin de rechercher un adénome ou une déconnexion de la tige hypothalamo-hypophysaire, causes les plus habituelles de l'hyperprolactinisme.

Adénomes à prolactine

En cas d'adénome à prolactine (80 % des adénomes hypophysaires), la prolactinémie dépasse généralement 150 ng/mL, voire 250 µg/L. Il existe en effet une assez bonne corrélation entre la prolactinémie et la taille de l'adénome.

Hyperprolactinémies de « déconnexion »

Les hyperprolactinémies par atteinte hypothalamique ou déconnexion entre hypothalamus et hypophyse, plus rares, sont dues à des affections hypothalamo-hypophysaires diminuant le contrôle négatif de la dopamine sur la sécrétion de prolactine : adénomes hypophysaires non prolactiniques, craniopharyngiomes, maladies infiltratives (sarcoïdose, histiocytose, hypophysite). La prolactine est rarement supérieure à 150 ng/mL.

6.2 Corticosurrénales

COMPRENDRE LES MALADIES DES CORTICOSURRÉNALES

Les hormones corticosurrénales sont des hormones stéroïdiennes synthétisées à partir du cholestérol. Elles sont sécrétées dans les trois zones de la glande :

- la zone glomérulée, la plus externe, sécrète les hormones minéralocorticoïdes régulant le sel et l'eau ;
- la zone moyenne ou fasciculée synthétise les hormones glucocorticoïdes agissant sur le métabolisme glucidique ;
- la zone réticulée, la plus profonde, synthétise des androgènes.

Les hormones glucocorticoïdes, dont la plus importante est le cortisol ou composé F, facilitent la néoglucogenèse à partir des acides aminés et régulent en partie la répartition de l'eau et du sel. La sécrétion du cortisol varie au cours du cycle nycthéméral : elle est au plus bas en début de nuit, maximale le matin.
Elle est régulée par un mécanisme de *feedback* impliquant la CRH et l'ACTH hypophysaires. Toute diminution de la synthèse de cortisol provoque une augmentation de l'ACTH et inversement toute augmentation de cette synthèse entraîne une diminution de l'ACTH.
Les hormones minéralocorticoïdes aboutissent à la production d'aldostérone qui règle les échanges sodium–potassium intracellulaires. Son déficit entraîne une perte

de sodium et une augmentation du potassium, son excès l'effet inverse. La régulation de l'aldostérone n'est pas ACTH dépendante : elle est assurée par le système rénine–angiotensine.
Les androgènes surrénaliens sont des androgènes faibles, moins puissants que la testostérone. Ils sont responsables dans les deux sexes d'une prépuberté surrénale qui se traduit par l'apparition de poils. Ils dépendent de l'ACTH.

HYPERCORTICISMES

Les hypercorticismes sont de trois types :

- l'hypercorticisme métabolique ou hypercortisolisme ou syndrome de Cushing est du à une hypersécrétion de cortisol par la zone fasiculée du cortex surrénalien. Il provoque d'importantes modifications morphologiques faites d'une obésité facio-tronculaire avec amyotrophie, vergetures, hirsutisme, une sponioménorrhée ou une hypertension artérielle. Il peut être dû à un adénome hypophysaire (maladie de Cushing), à une tumeur, bénigne ou maligne de la surrénale, à un cancer (syndrome de Cushing paranéoplasique) ;
- l'hyperaldostéronisme ou syndrome de Conn est dû à un adénome ou une hyperplasie de la corticosurrénale responsable d'une hypersécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée. Il entraîne une hypertension artérielle d'allure particulière avec hypokaliémie, polyurie, accès de parésies musculaires et parfois une tétanie ;
- les hyperandrogénies surrénaliennes sont provoquées par la sécrétion en excès de delta-androstène dione et/ou de DHEA par la zone réticulée des surrénales le plus souvent à la suite d'un bloc enzymatique congénital.

- **Les hypercorticismes métaboliques sont reconnus par le dosage de l'ACTH, du cortisol. Leur origine est précisée par les tests de freinage à la dexaméthasone.**
- **Les hyperaldostéronismes sont reconnus et classés par le dosage de l'aldostérone et de la rénine.**
- **Les hyperandrogénies surrénaliennes sont diagnostiquées grâce au dosage de la 17-OH-progestérone, de la FSH et de la LH.**

HYPOCORTICISMES

Maladie d'Addison

La maladie d'Addison est une insuffisance surrénale « basse » ou « primaire » due à la destruction des surrénales. Elle se reconnaît alors sur l'association d'une fatigue majeure, tant physique (fatigabilité à l'effort) que psychique (dépression) et d'une

mélanodermie. La mélanodermie, qui est due à l'hypersécrétion réactionnelle d'ACTH, est une coloration brunâtre de la peau débutant aux plis de flexion et au niveau des cicatrices et s'étendant progressivement à l'ensemble des téguments (sauf les paumes et les plantes) et aux muqueuses. La tension artérielle est basse et cette hypotension est majorée en position debout : le pouls est faible. Les troubles digestifs sont constants : inappétence, nausées, diarrhée, douleurs abdominales.
Dans le sang, le cortisol plasmatique est effondré le matin, l'activité rénine plasmatiqueest élevée (traduisant la baisse d'aldostérone), l'ACTH plasmatique est élevé.
La maladie d'Addison impose un traitement substitutif à vie par de la cortisone et un minéralocorticoïde permettant une vie normale. Toutefois, l'équilibre hormonal est fragile et ces malades sont à la merci d'une crise d'insuffisance surrénale aiguë après un stress et notamment une intervention chirurgicale. Il est donc indispensable de vérifier avant toute intervention de chirurgie buccale que le patient est en mesure d'augmenter les doses de médicaments substitutifs.
La maladie d'Addison est due à une destruction des surrénales par une infection (tuberculose jadis) ou, plus souvent (80 % des cas), à une rétraction corticale auto-immune, rarement à une granulomatose. La rétraction corticale frappe les femmes d'âge moyen, s'associant souvent à une thyroïdite auto-immune, un diabète.

Insuffisances surrénales hautes

La plupart des insuffisances surrénales observées actuellement sont des insuffisances surrénales « hautes » hypothalamo-hypophysaires dues à une carence en ACTH. Elles se caractérisent par l'absence de mélanodermie.
La majorité d'entre elles sont des insuffisances surrénales consécutives à un traitement prolongé par les corticoïdes mettant la glande au repos par rétrocontrôle négatif ce qui provoque, à l'arrêt du traitement, une insuffisance surrénale, se traduisant par une fatigue des douleurs ostéomusculaires, un état subfébrile.
Il est alors recommandé de différer si possible toute intervention de chirurgie buccale, de remplacer quelque temps le corticoïde par de l'hydrocortisone et de doser le cortisol 2 mois après l'arrêt du traitement. Tant que le cortisol reste inférieur à 100 µg/L (270 nmol/L), les surrénales n'ont pas récupéré leurs fonctions et il ne faut opérer que sous traitement substitutif à la cortisone.
L'insuffisance corticosurrénale est mise en évidence par le dosage du cortisal et de l'ACTH.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ACTH

POUR MÉMOIRE

L'ACTH *(adrenocorticotropic hormone)* est synthétisée par les cellules corticotropes hypophysaires stimulées par la *corticotropin releasing hormone* (CRH) hypothalamique

et rétro-inhibées par les glucocorticoïdes (cortisol, cortisone, prednisolone, triamcinolone, dexaméthasone).
Sa sécrétion suit un rythme circadien : maximale le matin après 6 à 8 heures de sommeil, elle diminue dans la journée pour être au plus bas vers minuit.

ACTH : valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.
À titre indicatif :
- à 8 heures du matin : < 50 pg/mL (< 10 pmol/L) ;
- le soir : < 20 pg/mL.

CLINIQUE

Insuffisance surrénale

La concentration plasmatique d'ACTH est toujours élevée, au-dessus de 100 pg/mL (22 pmol/L), dans l'insuffisance surrénale primitive ou maladie d'Addison (voir page 100).
Le cortisol plasmatique mesuré à 8 heures du matin est inférieur à 30 ng/mL.

Hypercorticisme : syndrome de Cushing

Un syndrome de Cushing se reconnaît à une obésité de la moitié supérieure du corps, un hirsutisme, une augmentation du cortisol sanguin ou salivaire à minuit.
Le dosage de l'ACTH permet de préciser le mécanisme du syndrome de Cushing.
Si l'"ACTH est élevé – > 20 pg/mL (4,4 pmol/L) –, le syndrome de Cushing est secondaire à une production exagérée d'ACTH (syndrome de Cushing–ACTH dépendant) soit par un adénome hypophysaire (maladie de Cushing), soit par une tumeur maligne sécrétant de l'ACTH (tumeur bronchique principalement).
Si l'ACTH plasmatique est effondré – < 10 pg/L (2,2 pmol/mL) –, il s'agit d'un syndrome de Cushing–ACTH indépendant du à une hypersécrétion surrénalienne primitive (une tumeur en général) car, en ce cas, l'hypercortisolisme rétro-inhibe la production hypophysaire d'ACTH.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CORTISOL (COMPOSÉ F)

RAPPELS

Le cortisol (hydrocortisone ou composé F) est la principale hormone glucocorticoïde. Sa sécrétion par la zone fasciculée de la surrénale est régulée par un rétrocontrôle impliquant la CRH et l'ACTH hypophysaires. Toute diminution de la synthèse de cortisol

provoque une augmentation de l'ACTH et inversement toute augmentation de cette synthèse entraîne une diminution de l'ACTH.
Un pour cent du cortisol n'est pas métabolisé et il est éliminé tel quel dans les urines. Ce cortisol libre urinaire ou FLU (composé F libre urinaire) est un bon reflet de la fraction biologiquement active, non liée aux protéines, du cortisol plasmatique.
La sécrétion de cortisol suit un rythme nycthéméral : elle est au plus bas en début de nuit, maximale le matin entre 6 et 8 heures.

Cortisol : valeurs usuelles

- Cortisol (F) :
 - à 8 heures du matin : 50 à 200 ng/mL (125 à 550 nmol/L) ;
 - le soir ou mieux à minuit : la moitié des valeurs du matin : 25 à 100 ng/mL (67 à 275 nmol/L), chez l'enfant de moins de 10 ans : 50 à 150 ng/mL.
- Fraction libre urinaire (FLU) :
 - chez l'adulte 20 à 50 µg/24 h (140 nmol/24 h) ;
 - chez l'enfant < 30 µg/24 h.
- Fraction libre salivaire (à titre indicatif) :
 - à 8 heures < 3 ng/mL (10 nmol/L) ;
 - à minuit < 1 ng/mL.
- Facteurs de conversion : ng/mL × 2,76 = nmol/L *et* nmol/L × 0,362 = ng/mL.

CLINIQUE

Hypercorticismes (syndrome de Cushing)

En cas de syndrome de Cushing ou hypercorticisme métabolique *cf.* page 97.
En cas d'hypercortisolisme :

- le cycle nycthéméral du cortisol disparaît : la cortisolémie est constamment élevée, le cortisol du soir (20 heures) n'est plus inférieur à celui du matin (8 heures) ;
- la production journalière de cortisol est augmentée comme le montre l'élévation du cortisol libre urinaire (FIGLU) au-delà de 150 µg/24 h.

L'hypercortisolisme n'est pas freinable ; le freinage minute par le Dectancyl® est inopérant.

Cet hypercorticisme peut être ACTH *dépendant* (80 % des cas), dû à un adénome hypophysaire (maladie de Cushing) ou à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur maligne, bronchique principalement. Dans ce cas, l'ACTH est modérément élevée s'il s'agit d'une maladie de Cushing, très élevée s'il s'agit d'une sécrétion tumorale ectopique (> 200 pg/mL).
Il peut être ACTH *indépendant*, dû à une tumeur surrénalienne (20 % des cas). L'ACTH plasmatique est alors effondrée car l'hypercortisolisme surrénalien rétro-inhibe la production hypophysaire d'ACTH.

Hypocorticismes

Insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison)

En cas d'insuffisance surrénale primaire ou maladie d'Addison (voir page 97) :

- le potassium est modérément augmenté. Une hyponatrémie traduit la fuite sodée ;
- dans le sang, le cortisol matinal est bas, inférieur à 30 µg/L (85 nmol/L) et reste bas toute la journée, l'aldostérone plasmatique est effondrée, contrastant avec une activité rénine plasmatique (ARP) élevée. Dans les urines, le FLU est diminué ;
- la concentration de base de l'ACTH est élevée (> 100 pg/mL).

La maladie d'Addison est due le plus souvent (80 % des cas) à une rétraction corticale auto-immune, plus rarement à une granulomatose. La rétraction corticale frappe les femmes d'âge moyen, s'associant souvent à une thyroïdite auto-immune, un diabète. En IRM, la rétraction est bilatérale.
La maladie d'Addison impose un traitement substitutif à vie par de la cortisone et un minéralocorticoïde permettant une vie normale. Toutefois, l'équilibre hormonal est fragile et ces malades sont à la merci d'une crise d'insuffisance surrénale aiguë après un stress et notamment une intervention chirurgicale. Il est donc indispensable de vérifier avant toute intervention de chirurgie buccale que le patient est en mesure d'augmenter les doses de médicaments substitutifs.

Insuffisance surrénale secondaire post-corticothérapie

Plus souvent, l'insuffisance surrénale est corticotrope, secondaire à la prise prolongée de corticoïdes. À l'arrêt du traitement, cette insuffisance surrénale se traduit par une fatigue des douleurs ostéomusculaires, un état subfébrile parfois.

La surrénale ne peut être explorée immédiatement. Il est donc recommandé de remplacer quelque temps le corticoïde par de l'hydrocortisone et de doser le cortisol 2 ou 3 mois après l'arrêt du traitement.
Si le cortisol est :

- < 100 µg/L (270 nmol/L), les surrénales n'ont pas récupéré leurs fonctions ;
- > 100 µg/L (270 nmol/L) et si un test au synacthène immédiat est positif, le traitement peut être arrêté. Sinon il faut le poursuivre et refaire un test 2 mois plus tard.

Mieux vaut s'abstenir de chirurgie buccale importante tant que la sécrétion surrénale n'est pas revenue à la normale.

6.3 Thyroïde

COMPRENDRE LES MALADIES DE LA THYROÏDE

Les hormones thyroïdiennes dérivent de la tyrosine. Elles sont sécrétées par les cellules thyroïdiennes qui tapissent les follicules (vésicules) de la thyroïde. Une fois élaborées, les hormones thyroïdiennes sont stockées dans la colloïde des follicules thyroïdiens où elles sont liées à la thyroglobuline. Au fur et à mesure des besoins, la thyroglobuline est réintégrée dans les cellules thyroïdiennes où les hormones thyroïdiennes sont détachées.
Les hormones thyroïdiennes comprennent la thyroxine ou T4 (quatre atomes d'iode) qui constitue la majeure partie de la sécrétion hormonale et la tri-iodothyronine ou T3 (trois atomes d'iode). Une petite partie de la T3 provient directement de la thyroïde, la majeure partie est formée par monodésiodation de la T4 (thyroxine) dans les tissus périphériques en fonction de l'état métabolique du sujet.
La concentration plasmatique en T4 est régulée par la TSH (thyréostimuline) produite par l'anté-hypophyse. La production de TSH augmente lorsque baisse la production d'hormones thyroïdiennes et, inversement, elle diminue lorsque leur concentration plasmatique s'élève. La concentration sanguine de TSH reflète exactement le fonctionnement thyroïdien. C'est elle qui est dosée en premier pour évaluer celui-ci.
Dans le sang les hormones thyroïdiennes circulent liées à des protéines porteuses (comme la TBG qui est la principale). Leur concentration plasmatique dépend de multiples facteurs ce qui gêne l'interprétation des dosages. Aussi préfère-t-on mesurer la concentration en hormones « libres » non liées aux protéines : free T4 ou f T4, free T3 ou fT3.

HYPERTHYROÏDIES

L'hyperthyroïdie ou thyrotoxicose se traduit par un amaigrissement malgré un appétit conservé, une polydipsie, de la diarrhée, une thermophobie, une faiblesse musculaire, un tremblement fin des extrémités, et des troubles cardiovasculaires (tachycardie, troubles du rythme) qui rendent ces patients sensibles aux injections locales d'adrénaline.
À l'examen, on note un goitre modéré « vasculaire » c'est-à-dire soufflant et pulsatil. Lorsque l'hyperthyroïdie est due à une maladie de Basedow, on observe en outre une exophtalmie bilatérale avec rétraction de la paupière supérieure très caractéristique donnant au regard « un éclat tragique ».
Le risque principal de l'hyperthyroïdie est la survenue de troubles cardiaques (cardiothyréose) : arythmie complète par fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque principalement.
L'hyperthyroïdie la plus fréquente est due à un dysfonctionnement immunitaire : c'est la maladie de Basedow, conséquence d'une stimulation permanente et non régulée de la glande thyroïde par des auto-anticorps se fixant sur les récepteurs de la TSH.
Plus rarement, elle est due à un adénome solitaire toxique, tumeur bénigne échappant à la régulation par la TSH, à un goitre multinodulaire hétérogène toxique (dans les régions pauvres en eaux iodées), ou encore à la prise de médicaments riches en iode : cordarone, thyrotoxicose factice…
Le traitement de la maladie de Basedow consiste à diminuer la sécrétion thyroïdienne par des médicaments, éventuellement la chirurgie, jusqu'à ce que la maladie s'éteigne d'elle-même. Le traitement des hyperthyroïdies tumorales (adénome toxique, goitre multinodulaire toxique) est généralement chirurgical.

HYPOTHYROÏDIES

Le tableau classique de l'hypothyroïdie est fait d'un grand myxœdème affectant à la fois la peau, infiltrée notamment à la face qui est bouffie, aux extrémités où les doigts sont boudinés ; les muscles empâtés ; les muqueuses provoquant une voix rauque, une hypoacousie. Le visage est pâle, la peau est froide, les poils tombent. Une bradycardie est habituelle. Ce tableau caricatural n'est pratiquement plus rencontré.
L'hypothyroïdie se traduit plus souvent par de la fatigue, une frilosité, une tendance à l'embonpoint, des ronflements, une bouffissure matinale des paupières, un syndrome du canal carpien, bref par des signes peu spécifiques. Aussi, est-elle reconnue par le dosage quasi systématique de la TSH demandé au moindre doute (mais pas pour une obésité isolée qui n'est jamais en rapport avec une hypothyroïdie).
Non traitée, l'hypothyroïdie se complique d'athérosclérose coronarienne, d'apnées du sommeil. Le coma myxœdémateux, une urgence mettant en jeu le pronostic vital, est devenu très rare.

Chez l'adulte, l'hypothyroïdie primaire ou basse peut résulter d'une involution spontanée du corps thyroïde (atrophie thyroïdienne idiopathique, cause habituelle chez la femme), d'une thyroïdite chronique auto-immune (Hashimoto), d'un traitement par les antithyroïdiens de synthèse à fortes doses sur une longue période, d'un traitement par le lithium ou la cordarone (2 % des traitements par la cordarone).
Chez l'enfant, l'hypothyroïdie primaire est due le plus souvent à une dysgénésie ou une agénésie thyroïdienne et, dans 20 % des cas, à des troubles congénitaux de l'hormonogenèse à transmission autosomique récessive.
Le traitement de l'hypothyroïdie est un traitement substitutif par la thyroxine (T4) ou Lévothyrox® le plus souvent à vie. La régulation des doses se fonde sur les signes cliniques et les dosages réguliers de la TSH.

☑ ***Remarque***

Hyper- comme hypothyroïdie exposent à des complications, cardiaques surtout. Avant d'opérer ces patients, assurez-vous que leur maladie est traitée et qu'ils sont bien équilibrés. Les dosages qui permettent d'en juger sont essentiellement celui de la TSH, éventuellement celui de la T4 libre, rarement celui de la T3 libre.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE T4 LIBRE THYROXINE LIBRE (FT4-T4L)

POUR MÉMOIRE

La thyroxine T4, qui représente 80 % de la production hormonale de la thyroïde, circule dans le plasma liée à des protéines vectrices (TBG, TBA) dont la concentration varie en fonction de multiples facteurs. La fraction libre (free T4 ou FT4), bien que quantitativement très faible (0,05 % de la T4), est la seule mesurée pour évaluer la fonction thyroïdienne car sa concentration ne dépend pas des variations de la TBG et de la TBA. En outre, c'est la forme active de l'hormone.

Thyroxine (T4 libre) : valeurs usuelles

- En moyenne, chez l'adulte : entre 12 et 22 pmol/L (9 à 17 ng/L), variant selon les techniques de dosage.
- Facteurs de conversion : pmol/L × 0,8 = ng/L.

CLINIQUE

Hyperthyroïdies

Le diagnostic d'hyperthyroïdie n'est pas affirmé par le dosage de la T4 mais par celui de la TSH, toujours diminuée, en dessous de 0,1 mUI/L ou indétectable, dans les thyrotoxicoses d'origine primitivement thyroïdienne, c'est-à-dire dans l'immense majorité des hyperthyroïdies.

Le dosage de la T4 libre apprécie **l'importance de l'hyperthyroïdie**. Lorsque la FT4 est augmentée (> 30 ng/L), l'hyperthyroïdie est qualifiée de franche, quelle qu'en soit la cause. Lorsque la T4 libre est normale, l'hyperthyroïdie est dite « infraclinique » ou « fruste ».

Hypothyroïdies

Le diagnostic d'hypothyroïdie est également assuré par le dosage de la TSH, toujours élevée dans les hypothyroïdies primaires, de loin les plus fréquentes.

Le dosage de la T4 libre permet de juger de **la profondeur de l'hypothyroïdie**. Elle est abaissée (< 8 ng/L) dans l'hypothyroïdie franche, normale dans l'hypothyroïdie « fruste » (ou infraclinique).

☑ ***Remarque***

Les rares hypothyroïdies hypothalamo-hypophysaires ne peuvent être reconnues sur le seul dosage de la TSH qui peut être basse, normale ou même modérément élevée. La T4 libre est abaissée, la réponse à la TRH insuffisante.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE T3 OU TRI-IODOTHYRONINE

POUR MÉMOIRE

Deuxième hormone thyroïdienne, la tri-iodothyronine (T3) résulte pour l'essentiel (80 %) de la désiodation de la T4 par les tissus périphériques (foie, rein, muscles, cerveau). Seule une petite partie de la T3 (à peine 20 %) est sécrétée directement par le corps thyroïde.

La T3 inverse ou reverse (rT3), isomère inactif de la T3, est issue également de la conversion extrathyroïdienne de la T4 mais sous l'action d'une autre monodéiodase.

Tri-iodothyronine : valeurs usuelles

En moyenne, chez l'adulte :
- pour la T3 totale : de 0,6 à 2,2 µg/L (1 à 3,5 nmol/L) ;
- pour la T3 libre : de 2,3 à 4,5 ng/L (3,5 à 7 pmol/L).

CLINIQUE

Le dosage de la T3 n'est utile que si l'on soupçonne une hyperthyroïdie à T3 pure, chez un patient habitant dans une zone de carence iodée ou présentant un adénome, situations peu fréquentes. Dans ce cas, la T4 libre est normale alors que la TSH est abaissée. Le dosage de la T3 n'est pas suffisamment sensible pour diagnostiquer l'hypothyroïdie. Ce diagnostic se porte sur l'évaluation de la TSH. Il n'y a pas lieu non plus de doser la T3 plutôt que la T4 libre pour adapter les doses de thyroxine chez un patient traité pour hypothyroïdie.
Si donc la T3 a été dosée chez l'un de vos patients, c'est probablement en raison d'un automatisme contestable du stylo du prescripteur habitué à demander dans le même temps « T3, T4, TSH ».

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE TSH (TSH « ULTRASENSIBLE »)

POUR MÉMOIRE

La thyréostimuline hypophysaire (TSH) stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes. Sa sécrétion dépend du rétrocontrôle, exercé sur elle par les hormones thyroïdiennes de sorte que toute augmentation de ces hormones l'abaisse et toute diminution l'élève. Son dosage par des méthodes ultrasensibles est l'examen clé de l'exploration de la thyroïde.

TSH : valeurs usuelles

De 0,4 à 4 mU/L.

CLINIQUE

TSH élevée : hypothyroïdie

Le *diagnostic* d'hypothyroïdie est assuré par le dosage de la TSH, toujours élevée dans les hypothyroïdies primaires, de loin les plus fréquentes.

Le dosage de la T4 libre permet de juger de la profondeur de l'hypothyroïdie. Elle est abaissée (< 8 ng/L) dans l'hypothyroïdie clinique (ou patente ou avérée), normale dans l'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique).
La mesure de la TSH est suffisante pour adapter la posologie des traitements substitutifs de l'hypothyroïdie. L'objectif est d'obtenir des concentrations de TSH comprises entre 0,5 et 2 mUI/L. La diminution de la TSH est lente : un contrôle tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les années suivantes, suffit.
De rares hypothyroïdies sont d'origine centrale hypothalamo-hypophysaire. Elles ne peuvent être reconnues sur le seul dosage de la TSH qui peut être basse, normale ou même modérément élevée (entre 4 et 10 UI) lorsque la TSH synthétisée par l'hypophyse est de mauvaise qualité. La T4 libre est abaissée.

TSH basse : hyperthyroïdie

Le *diagnostic* d'hyperthyroïdie est affirmé par le dosage de la TSH, toujours diminuée, en dessous de 0,1 mUI/L ou indétectable, dans les thyrotoxicoses primaires, c'est-à-dire dans l'immense majorité des hyperthyroïdies.
Le dosage de la T4 libre apprécie l'importance de l'hyperthyroïdie. Lorsque la FT4 est augmentée (> 30 ng/L) l'hyperthyroïdie est dite franche, quelle qu'en soit la cause. Lorsque la T4 libre est normale, l'hyperthyroïdie est dite « infraclinique » ou « fruste ». Le diagnostic de maladie de Basedow est facilité par la mesure des anticorps antirécepteurs de TSH (présents dans 90 % des maladies de Basedow).
Sous l'influence du traitement de l'hyperthyroïdie, la TSH se normalise en quelques semaines. Le retour à la normale de la TSH est un critère de guérison.

Cancers thyroïdiens

Après éradication de la tumeur, l'adaptation du traitement hormonal freinateur se fonde sur la TSH, recherchant une concentration proche de 0,1 mU/L.

Goitres simples

Devant un goitre diffus non inflammatoire, une TSH normale suffit à confirmer l'euthyroïdie. En cas de traitement freinateur destiné à limiter le volume du goitre, l'objectif est de maintenir la TSH ente 0,1 et 0,4 mUI/L.
Les traitements au long cours sont susceptibles de provoquer des dysthyroïdies.
Il est recommandé de doser la TSH avant tout traitement par l'amiodarone – Cordarone® (responsable d'hypothyroïdies et plus souvent d'hyperthyroïdie), le lithium, l'interféron et de répéter le dosage tous les ans.

Remarque

C'est le dosage de la TSH qui est utilisé pour le dépistage systématique au 5e jour de l'hypothyroïdie néonatale (prélèvement d'une goutte de sang au talon déposée sur papier-filtre). Ce dépistage est important car en l'absence d'un traitement précoce, l'hypothyroïdie congénitale entraîne un déficit mental sévère et un nanisme (hypothyroïdie si TSH > 50 mU/L).

INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'ANTICORPS ANTIRÉCEPTEURS DE LA TSH

POUR MÉMOIRE

Les anticorps antirécepteurs de la TSH sont des auto-anticorps de classe IgG dirigés contre les récepteurs de la TSH présents à la surface des cellules thyroïdiennes. Ce sont des marqueurs de la maladie de Basedow qui est une hyperthyroïdie dysimmunitaire, liée à la stimulation permanente et non régulée de la thyroïde par des auto-anticorps se fixant sur les récepteurs de la TSH.

Anticorps anti-récepteurs de la TSH : valeurs usuelles

Les Ac antirécepteurs de la TSH sont recherchés en radio-immunologie avec des réactifs testant soit un récepteur de porc soit un récepteur humain.
Valeur seuil :

- récepteur porcin : > 15 UI/L ;
- récepteur humain : > 1 UI/L.

CLINIQUE

Chez une patiente souffrant d'hyperthyroïdie (la maladie touche préférentiellement les femmes), le diagnostic de maladie de Basedow repose sur l'association d'un goitre homogène et vasculaire, d'une exophtalmie avec rétraction de la paupière supérieure, et la présence d'anticorps anti-TSH.
Le titrage de ces anticorps constitue un critère de guérison ; redevenus normaux, ils incitent à arrêter le traitement. Des valeurs élevées annoncent une rechute.
Le titrage des anticorps anti-TSH est indiqué au 3e trimestre de la grossesse chez les femmes ayant une hyperthyroïdie découverte pendant la grossesse, une thyroïdite de

Hashimoto ou des antécédents de maladie de Basedow. Les Ac antirécepteurs de la TSH passent en effet la barrière placentaire et peuvent provoquer des hyperthyroïdies du fœtus et néonatales nécessitant un traitement précoce.

INTERPRÉTER UN TITRE D'ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

POUR MÉMOIRE

Ces auto-anticorps comprennent les anticorps antithyroglobuline, une protéine iodée présente dans la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes (anti-TGB), les anticorps antithyropéroxydase, une enzyme clé de la biosynthèse thyroïdienne (anticorps anti-TPO). Ils sont recherchés en Elisa.

Anticorps antithyroïdiens : valeurs usuelles

- À titre indicatif chez l'adulte : anti-TPO < 35 UI/mL.
- Des anticorps antithyroïdiens sont présents à des titres faibles chez 5 à 10 % des sujets normaux. Leur prévalence augmente avec l'âge.

CLINIQUE

Anticorps anti-TPO

Des anticorps anti-TPO sont présents dans les thyroïdites auto-immunes (thyroïdites lymphocytaires chroniques), dont la plus fréquente est la thyroïdite de Hashimoto où des anticorps anti-TPO sont présents dans 90 % des cas dès le début de la maladie.
La thyroïdite de Hashimoto touche la femme entre 30 et 60 ans, se révélant par un goitre, modéré, non inflammatoire, euthyroïdien du moins au début. Les anticorps antithyroïdiens sont présents dans le sérum à un taux élevé (pouvant dépasser 1/10 000). L'échographie montre une hypofixation hétérogène avec des zones hypoéchogènes disséminées « en damier » dans le corps thyroïde. La maladie évolue lentement vers l'insuffisance thyroïdienne dans 80 % des cas.

Anticorps antithyroglobuline (anti-TPG)

Le dosage des anticorps antithyroglobuline n'est plus indiqué ces anticorps étant exceptionnellement présents de façon isolée.
On note toutefois une exception : en cas de cancer thyroïdien, le dosage de l'anticorps anti-TGB est nécessaire à la validation du dosage de la thyroglobuline qui sert à détecter

les récidives après thyroïdectomie. L'anticorps anti-TGB est en effet susceptible d'interférer avec ce dosage.

Remarque

Les anticorps anti-TPO sont peu spécifiques. Leur présence a été observée dans des maladies auto-immunes non thyroïdiennes (lupus systémique, diabète), l'hépatite chronique C, la sarcoïdose, le cancer du sein et chez des patientes ayant des antécédents familiaux de thyroïdite auto-immune.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE THYROGLOBULINE

POUR MÉMOIRE

Constituant principal de la colloïde thyroïdienne, la thryroglobuline (Tg) est le support de stockage des hormones thyroïdiennes qu'elles soient produites par un tissu thyroïdien normal ou pathologique. Sa concentration sérique est corrélée avec l'abondance du tissu thyroïdien.

Thyroglobuline : valeurs usuelles

Elles dépendent de la méthode de dosage utilisée. Si le dosage doit être répété, le faire dans le même laboratoire.

- À titre indicatif : moins de 40 ng/mL.
- La présence d'anticorps antithyroïdiens anti-Tg (fréquente chez les patients atteints de cancer thyroïdien) interfère avec les techniques de dosage. Il peut être nécessaire de les rechercher avant de valider le résultat.

CLINIQUE

Cancers thyroïdiens

La Tg est le principal marqueur du suivi des cancers différenciés de la thyroïde.
Après thyroïdectomie ou radio-destruction isotopique, la Tg doit devenir indétectable confirmant que la destruction tumorale a bien été totale. Sa réapparition fait rechercher une récidive tumorale ou une métastase décelable par une scintigraphie corps entier.

Thyrotoxicoses factices

Le dosage de la Tg aide au dépistage des thyrotoxicoses factices où la prise clandestine (et niée) d'hormones thyroïdiennes induit une hyperthyroïdie sans goitre avec scintigraphie blanche. Le contraste entre l'augmentation de la T4 libre et l'effondrement de la Tg confirme le diagnostic (la thyrotoxicose factice est la seule hyperthyroïdie où la thyroglobuline est basse).

En cas d'athyréose congénitale découverte chez un nouveau né, la Tg est basse ou absente.

This page intentionally left blank

CHAPITRE

7

Maladies du sang

PLAN DU CHAPITRE

- INTERPRÉTER UNE BAISSE DE L'HÉMOGLOBINE : UNE ANÉMIE
- INTERPRÉTER UNE NUMÉRATION DES RÉTICULOCYTES
- INTERPRÉTER UN TEST DE COOMBS
- INTERPRÉTER LES ANTICORPS ANTIFACTEUR INTRINSÈQUE
- DISTINGUER LES GROUPES SANGUINS
- INTERPRÉTER UNE NUMÉRATION-FORMULE SANGUINE
- INTERPRÉTER UNE NUMÉRATION DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES
- INTERPRÉTER UNE HYPERLYMPHOCYTOSE
- INTERPRÉTER UN IMMUNOPHÉNOTYPAGE DES LYMPHOCYTES
- INTERPRÉTER UNE ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES
- INTERPRÉTER UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

INTERPRÉTER UNE BAISSE DE L'HÉMOGLOBINE : UNE ANÉMIE

POUR MÉMOIRE

L'hémoglobine, protéine qui donne au sang sa couleur rouge, fixe, transporte et délivre l'oxygène indispensable à la vie. La diminution de la masse de l'hémoglobine circulante est appelée anémie.

L'anémie est une situation fréquente. Elle se révèle parfois par de la fatigue, un essoufflement, des vertiges, une accélération du pouls, une pâleur des muqueuses buccales et conjonctivales. Plus souvent (surtout lorsqu'elle se constitue lentement), elle est paradoxalement bien tolérée et elle est détectée par la prescription fréquente quasi systématique, de numérations-formules sanguines (hémogrammes).

Une anémie se définit par une baisse de l'hémoglobine au-dessous de :

- 14 g/dL chez le nouveau-né ;
- 13 g/dL chez l'homme ;
- 12 g/dL chez la femme et l'enfant ;
- 10,5 g/dL chez la femme enceinte de plus de 3 mois.

Selon le volume des globules rouges, une anémie peut être qualifiée de :

- macrocytaire lorsque le VGM excède 100 fL ;
- microcytaire lorsqu'il est inférieur à 80 fL (70 fL avant l'âge de 2 ans) ;
- normocytaire lorsque le VGM s'inscrit entre 85 et 95 fL.

Elle est qualifiée de régénérative lorsque la moelle osseuse est capable de la compenser (réticulocytes > 150 G/L) d'arégénérative (réticulocytes < 100 G/L) dans le cas contraire.

Hémoglobine : valeurs usuelles

- Homme : 13 à 18 g/dL.
- Femme : 12 à 16 g/dL.
- Femme enceinte (début du 2e trimestre) : 10,5 à 14 g/dL.
- Enfant de plus de 2 ans : 12 à 16 g/dL.
- Nouveau-né : 14 à 20 g/dL.

CLINIQUE

Il y a trois catégories d'anémies : les anémies microcytaires, les anémies régénératives, les anémies non microcytaires arégénératives.

- Lorsque l'anémie est microcytaire, le diagnostic est orienté par les marqueurs du cycle du fer.

- Lorsqu'elle est régénérative, elle évoque avant tout une anémie hémolytique et le test de Coombs est l'examen principal.
- Si elle est arégénérative, le myélogramme est l'étape essentielle du diagnostic.

Anémies microcytaires (VGM < 80 fL chez l'adulte)

Il y a deux sortes d'anémies microcytaires : celles qui s'accompagnent de marqueurs du fer bas et celles ou le fer sérique est normal.

Anémies microcytaires avec fer sérique bas < 10 µmol/L

Carence martiale

- En cas de carence en fer, la synthèse hépatique de la transferrine (la protéine de transport du fer) augmente : la capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT) est élevée > 70 µmol/L. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est bas. La ferritine (qui est la protéine de mise en réserve du fer) est basse < 10 µg/L.
- La cause habituelle de la carence martiale (90 % des cas) est l'hémorragie distillante digestive (souvent cancéreuse) dans les deux sexes, ou génitale chez la femme.

Inflammation

- Au cours des états inflammatoires prolongés, qu'il s'agisse de rhumatismes inflammatoires, de maladies auto-immunes d'angéites ou de cancers, le fer est dévié vers les macrophages, ce qui diminue la quantité de fer délivrée aux érythroblastes et provoque une anémie microcytaire.
- L'inflammation diminue la synthèse de la transferrine. La CTFT est basse < 50 µmol/L. Le coefficient de saturation (CSS) est normal. La ferritine est normale ou augmentée > 800 µg/L (mais ce dosage est difficile à interpréter, la ferritine étant augmentée par l'inflammation).

Anémies microcytaires avec fer sérique normal

Une anémie microcytaire avec un bilan ferrique normal évoque une thalassémie hétérozygote : β-thalassémie chez l'adulte originaire du bassin méditerranéen, α-thalassémie chez l'adulte originaire d'Afrique au sud du Sahara, d'Asie du Sud-Est ou de Chine.

Anémies régénératives (réticulocytes supérieurs à 150 g/L)

Il y a deux causes d'anémie régénérative : l'hémorragie aiguë et l'hémolyse.

Saignements et réparations d'anémie

- Une anémie régénérative survient 48 heures après les saignements aigus qui sont facilement reconnus s'ils sont extériorisés, plus difficilement lorsqu'ils restent occultes.

- Une réticulocytose accompagne également la réparation d'une anémie traitée (transfusion, perfusion d'érythropoïétine, injection de vitamine B12, etc.) ou les sorties de chimiothérapies.

Anémies hémolytiques

- En dehors de ces deux cas, suites d'une hémorragie aiguë ou réparation d'une anémie de cause centrale, l'anémie régénérative est une anémie hémolytique. Une anémie hémolytique se reconnaît à l'élévation de la bilirubine non conjuguée (hémolyse tissulaire), à la baisse de l'haptoglobine (hémolyse intravasculaire) et l'augmentation des LDH (témoin de la gravité).
- De nombreuses hémolyses surviennent dans un contexte clinique aigu évocateur : septicémie, paludisme, morsure de serpent, intoxication aiguë professionnelle ou alimentaire (champignons). En dehors de ces situations cliniques évidentes, le diagnostic d'une hémolyse repose sur le test de Coombs direct (*cf.* p. 119) qui permet de reconnaître les anémies hémolytiques immunes.
- Une hémolyse non immune fait rechercher :
 - une enzymopathie, notamment un déficit en G6PD (souvent révélé par la prise d'un médicament) ;
 - une anomalie de l'hémoglobine : drépanocytose thalassémie (faire une électrophorèse de l'hémoglobine) ;
 - une schizocytose (érythrocytes fragmentés) des prothèses valvulaires et des cancers métastasés.

Anémies non microcytaires arégénératives

Les anémies arégénératives ou centrales ou médullaires s'observent lorsque la moelle fonctionnelle manque de substrats (folates, B12, etc.) ou lorsque les cellules médullaires sont incompétentes ou trop peu nombreuses.
Certaines s'observent au cours d'une maladie générale : insuffisance rénale chronique, insuffisance hypophysaire (l'anémie est normocytaire), alcoolisme chronique, hypothyroïdie (l'anémie est macrocytaire).
D'autres sont dues à un déficit en folates chez un alcoolique, un grand dénutri, ou en facteur intrinsèque (anémie de Biermer, anémie très macrocytaire avec neutropénie, thrombopénie, présence d'anticorps antifacteur intrinsèque dans le sérum, vitamine B12 effondrée dans le sang).
En l'absence des causes précédentes, c'est le myélogramme (ponction sternale) qui met en évidence :

- un *envahissement médullaire* : leucémie aiguë, myélome, syndrome myélo- ou lymphoprolifératif, métastases médullaires ;

- une *myélodysplasie* : c'est-à-dire une anémie « réfractaire » par dysfonctionnement des érythroblastes, sidéroblastique (ARSI) ou avec excès de blastes (AREB) ;
- une *aplasie médullaire* : toxique ou idiopathique.

INTERPRÉTER UNE NUMÉRATION DES RÉTICULOCYTES

POUR MÉMOIRE

Les réticulocytes sont des hématies jeunes, en circulation depuis moins de 48 heures. Elles sont encore capables de synthétiser de l'hémoglobine et contiennent des restes de ribosome qui peuvent être révélés par des colorants dits vitaux sous forme d'un fin réticulum. Actuellement, la numération des réticulocytes est faite par les automates, plus fiables et plus rapides que les méthodes manuelles.

Réticulocytes : valeurs usuelles

Chez l'adulte : 25 à 100 giga/L en l'absence d'anémie.

CLINIQUE

Le nombre de réticulocytes permet de classer les anémies en régénératives (réticulocytose élevée) et arégénératives (réticulocytose basse).

Anémies régénératives

Les anémies régénératives, caractérisées par des réticulocytes > 150 000/µL (150 G/L), ont deux grandes causes :

- l'hémorragie interne ou externe ;
- l'hémolyse.

L'anémie qui succède à une hémorragie aiguë est facilement rattachée à sa cause par le contexte clinique.

Une anémie hémolytique se reconnaît à l'élévation de la bilirubine non conjuguée, à la baisse de l'haptoglobine et l'augmentation des LDH.

La cause d'une hémolyse est évidente dans certaines circonstances : septicémie, paludisme, morsure de serpent, intoxication aiguë professionnelle ou alimentaire (champignons), anomalies constitutionnelles du globule rouge, etc. Sinon, le diagnostic d'une hémolyse repose sur le test de Coombs (*cf.* p. 119). S'il est positif, l'anémie est une anémie hémolytique immune :

- les unes, aiguës, compliquent une infection virale chez l'enfant (rougeole, rubéole, primo-infection à CMV, mononucléose infectieuse) ou une pneumonie à mycoplasme chez l'adulte ;

- les autres sont subaiguës ou chroniques. L'élution de l'anticorps permet alors de préciser sa nature biochimique (IgG, IgM, complément) ainsi que sa spécificité (anti-I, anti-Rhésus, anti-P) :
 - les anémies hémolytiques à anticorps de classe IgG, anti-Rhésus (anticorps « chauds »), sont les plus fréquentes. Une fois sur deux, elles sont secondaires à une hémopathie lymphoïde (LLC, lymphome) ou à une maladie auto-immune (LED, sclérodermie),
 - les anémies à anticorps de classe IgM, anti-I (anticorps « froids »), se voient dans la maladie de Waldenström et sont responsables de la maladie des agglutinines froides,
 - les anémies à anticorps de type complément isolé font rechercher en priorité un médicament allergisant.

S'il n'y a pas d'anomalies corpusculaires sur le frottis et si le test de Coombs est négatif, il faut rechercher :

- un déficit en G6PD (souvent révélé par la prise d'un médicament) par le dosage de l'enzyme sur le culot globulaire ;
- une hémoglobinopathie par une électrophorèse de l'hémoglobine ;
- une schizocytose par l'examen attentif du frottis sanguin.

Anémies arégénératives

Les anémies arégénératives ou centrales ou médullaires, caractérisées par des réticulocytes < 100 G/L, s'observent lorsque la moelle bien que fonctionnelle manque de substrats (folates, B12, etc.) ou lorsque les cellules médullaires sont incompétentes ou trop peu nombreuses. Leur diagnostic repose souvent sur le myélogramme.
Toutefois avant de faire un myélogramme :
Il faut éliminer, si l'anémie est normocytaire (VGM entre 85 et 95 fL) :

- une insuffisance rénale chronique (la créatinine dépasse 150 µmol/L) ;
- une insuffisance hypophysaire ;
- un rhumatisme inflammatoire chronique.

Si l'anémie est macrocytaire (VGM > 100 fL), il convient de :

- écarter :
 - un alcoolisme chronique,
 - une hypothyroïdie ;
- doser les folates sériques (N 5 à 12 ng/L) et la vitamine B12 (N 200 à 500 ng/L) afin de reconnaître :
 - une anémie de Biermer,
 - une carence en folates chez un alcoolique, un grand dénutri.

En l'absence des causes précédentes, l'analyse de la moelle osseuse est indispensable.

Seul le myélogramme en effet permet de porter le diagnostic d'infiltration médullaire par une leucémie aiguë, un myélome, un syndrome myélo- ou lymphoprolifératif, des métastases médullaires.
Si, la moelle n'est pas infiltrée, riche et bloquée, il s'agit d'une myélodysplasie (anémie « réfractaire » par dysfonctionnement des érythroblastes). Une coloration de Perls distingue alors :

- l'anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI) où l'anémie est isolée, le pourcentage de cellules jeunes de la lignée granuleuse (blastes) inférieur à 5 % dans la moelle tandis que le taux de sidéroblastes en couronne dépasse 15 % ;
- et l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) où l'anémie s'associe à une leucopénie et une thrombopénie et qui se caractérise par un pourcentage de cellules jeunes unicellulaires (blastes) compris entre 5 et 20 %.

Si la moelle est pauvre ou déserte, le diagnostic d'aplasie médullaire toxique ou idiopathique est le plus probable. Mais si un prélèvement pauvre traduit d'ordinaire une aplasie, il peut aussi être dû à une myélofibrose ou une dilution lors de la réalisation du myélogramme. Une biopsie médullaire peut être indiquée.

INTERPRÉTER UN TEST DE COOMBS

Le test de Coombs, ou test à l'antiglobuline, cherche à mettre en évidence des anticorps fixés à la surface des hématies et susceptibles de provoquer des hémolyses immunologiques. Il s'agit le plus souvent d'auto-anticorps.

TEST DE COOMBS DIRECT

Le test de Coombs direct (ainsi appelé parce qu'il se fait en un seul temps, les hématies étant mises directement au contact de l'antiglobuline) met en évidence des anticorps (immunoglobulines) fixés à **la surface des hématies** par une réaction d'agglutination réalisée au moyen d'antiglobulines humaines (qui sont des anticorps anti-anticorps) : une antiglobuline anti-IgG et une antiglobuline anticomplément.
L'anticorps fixé sur les hématies peut être titré en faisant des dilutions croissantes des antiglobulines. Une réaction positive est ordinairement du type IgG ou IgG + complément. En cas de résultat négatif, des anticorps de classe IgA (rares), IgM, ou dirigés contre d'autres fractions du complément peuvent être recherchés dans un second prélèvement au moyen d'antiglobulines spécifiques.
Le test est actuellement réalisé par des automates utilisant des techniques d'agglutination avec filtration en gel ou sur microbilles.

TEST DE COOMBS INDIRECT

Ce test a pour objet de mettre en évidence des anticorps anti-érythrocytaires dans le **sérum du malade**. Il est dit indirect parce qu'il se pratique en deux temps :

- dans un premier temps, le sérum du patient est mis en présence d'un « panel » d'hématies étrangères, de phénotype connu, afin que les anticorps se fixent sur celles qui possèdent l'antigène de membrane correspondant ;
- dans un second temps, est réalisé un test de Coombs direct comme précédemment.

Le test de Coombs indirect est utilisé pour la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) avant transfusions.

CLINIQUE

Le test de Coombs permet de reconnaître les anémies hémolytiques « immunologiques », dues à la présence d'anticorps sur les hématies.

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune repose sur la positivité d'un test de Coombs direct qui prouve l'existence d'un anticorps à la surface des hématies et précise sa classe IgG ou IgM avec ou sans complément.

Une élution (éther, chauffage) détache alors l'anticorps des hématies. La détermination de sa spécificité (anti-Rhésus, anti-P, anti-Ii) au moyen d'un panel d'hématies tests permet d'affirmer qu'il s'agit d'un auto-anticorps puisqu'il reconnaît un antigène normal des globules rouges du sujet.

Selon la température où se produit l'agglutination, lors du test de Coombs, on distingue :

- des anticorps « chauds » qui se fixent à 37 °C, des IgG en général ;
- des anticorps « froids » qui se fixent à 4 °C, des IgM pour la plupart.

Anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps chauds (75 % des AHAI)

Les anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » (révélées par un test de Coombs de type IgG ou IgG + complément) sont associées une fois sur deux à une maladie auto-immune systémique (lupus notamment) chez le sujet jeune, à une prolifération lymphocytaire maligne (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström) chez le sujet de plus de 60 ans. Dans la moitié des cas, elles restent idiopathiques. L'anticorps est souvent dirigé contre une glycoprotéine du système Rhésus.

AHAI à auto-anticorps froids

Les anémies hémolytiques auto-immunes à auto-anticorps « froids » (révélées par un test de Coombs de type complément isolé) peuvent être aiguës survenant :

- chez l'enfant, au décours d'infections virales : mononucléose infectieuse, rougeole, primo-infection à CMV, infection rhino-pharyngée ;
- chez l'adulte après une pneumonie à mycoplasme.

Elles sont peu marquées souvent asymptomatiques d'évolution transitoire favorable.
Chez l'adulte de plus de 55 ans, les anémies hémolytiques à auto-anticorps froids sont chroniques dues à une immunoglobuline monoclonale ayant des propriétés anticorps. C'est une IgM le plus souvent kappa, de spécificité anti-I ou ant-i. Elle entraîne une agglutination des hématies au froid, responsable d'un syndrome de Raynaud, d'une acrocyanose. Cette maladie des agglutinines froides est associée à une hémopathie soit lymphoïde (70 % ; maladie de Waldenström ou lymphome lymphocytique), soit idiopathique. Le titre des anticorps froids est très élevé.

Médicaments

De nombreux médicaments (pénicilline et ampicilline, la plupart des céphalosporines de seconde et troisième générations, rifampicine, certains AINS, fludarabine, etc.) peuvent positiver le test de Coombs ou provoquer une anémie hémolytique. Deux mécanismes sont à noter :

- des complexes anticorps–médicaments viennent se fixer sur les hématies et activent le complément. L'anticorps est généralement de classe IgM, l'hémolyse intravasculaire ;
- dans d'autres cas, le médicament se fixe sur l'hématie comme un haptène. L'anticorps est généralement de classe IgG, l'hémolyse intratissulaire.

INTERPRÉTER LES ANTICORPS ANTIFACTEUR INTRINSÈQUE

POUR MÉMOIRE

Le facteur intrinsèque gastrique est une glycoprotéine sécrétée, comme l'acide chlorhydrique, par les cellules de la partie haute de l'estomac (fundus). En se combinant avec la vitamine B12 contenue dans les aliments, il forme un complexe qui se fixe sur des récepteurs spécifiques de l'iléon, ce qui permet l'absorption de la vitamine B12 dans l'iléon terminal.
La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune du fundus. L'infiltration lymphocytaire de la muqueuse provoque l'apparition d'anticorps anticellules gastriques et d'anticorps antifacteur intrinsèque.

CLINIQUE

Anémie de biermer

La maladie de Biermer, d'origine auto-immune, touche préférentiellement des sujets de race blanche au teint clair au-delà de 40 ans. Sa prévalence augmente avec l'âge. Elle serait en Europe de l'ordre de 2 % chez les femmes de plus de 70 ans.
Elle se révèle par des signes d'anémie, une sécheresse des muqueuses y compris des muqueuses buccales. L'anémie est une anémie macrocytaire, hyperchrome, arégénérative avec leucopénie. Dans le sérum, la vitamine B12 est basse < 10 pg/mL. Le myélogramme montre un intense mégaloblastose (moelle bleue). La maladie peut se compliquer de neuropathies et surtout d'un adénocarcinome gastrique de sorte qu'une surveillance fibroscopique est nécessaire. Le traitement consiste en des injections IM régulières de vitamine B12. Des associations avec des maladies endocriniennes auto-immunes ne sont pas rares : thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, diabète sucré de type 1, maladie d'Addison.

Anticorps antifacteur intrinsèque

Les auto-anticorps antifacteur intrinsèque présents dans la maladie de Biermer sont de deux types :

- les anticorps de type I ou anticorps bloquants qui bloquent la fixation du facteur intrinsèque sur la vitamine B12 ;
- les anticorps de type II ou anticorps liants qui se lient au complexe facteur intrinsèque–vitamine B12, empêchant sa fixation sur le récepteur iléal.

RÉSULTATS

Les auto-anticorps antifacteur intrinsèque bloquants, de type I, sont un marqueur extrêmement spécifique de la maladie de Biermer. Ils ont une grande valeur diagnostique du fait de leur spécificité. Leur sensibilité est de l'ordre de 80 %.
Les auto-anticorps précipitants, de type II, ne sont retrouvés que dans un tiers des cas et seulement s'il existe également des anticorps de type I, ce qui leur enlève tout intérêt.

DISTINGUER LES GROUPES SANGUINS

POUR MÉMOIRE

Les hématies comportent plusieurs antigènes de membrane, génétiquement déterminés, et définissant les groupes sanguins érythrocytaires. On connaît une vingtaine de systèmes antigènes - anticorps caractérisant autant de groupes présents simultanément chez le même individu. Les plus importants pour la transfusion sont les systèmes A, B, O et Rh.

SYSTÈME ABO

Le système A, B, O est défini par la présence à la surface des érythrocytes soit d'un antigène A (groupe A), soit d'un antigène B (groupe B), soit des deux (groupe AB), soit encore d'aucun d'entre eux (groupe O), ce qui permet de classer tout sang humain dans un des quatre groupes : A, B, AB, O.
Le sérum d'un sujet donné contient l'iso-anticorps naturel (anti-A ou anti-B) correspondant à l'antigène absent de ses érythrocytes ; lorsque l'hématie porte les deux antigènes, le sérum ne contient aucun iso-anticorps. Il contient les deux iso-anticorps anti-A et anti-B si l'hématie ne contient aucun des deux antigènes (tableau 7.1).

Tableau 7.1
Groupes sanguins du système ABO

Groupes sanguins	Antigène érythrocytaire	Anticorps présents dans le sérum
O	Aucun	Anti-A et Anti-B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A et B	Aucun

La détermination du groupe sanguin se fait par deux méthodes :

- la méthode de Beth-Vincent qui recherche les antigènes sur les hématies à l'aide de sérums tests anti-A, anti-B, anti-AB ;
- la méthode de Simonin qui recherche les anticorps dans le sérum au moyen d'hématies tests A, B, AB, O.

La concordance des résultats obtenus avec ces deux méthodes est nécessaire pour affirmer le groupe A, B, O.

SYSTÈME RHÉSUS (RH)

Le système Rhésus est un système complexe à plusieurs antigènes.
Sur les hématies des sujets dits Rhésus (+) se trouve un antigène D ou Rh1 qui est absent chez les sujets Rh (–). Par convention, on note « d » l'absence d'antigène D.
Sur les hématies se trouvent également :

- un antigène C ou Rh2, ou un antigène c ou Rh4 ;
- un antigène E ou Rh3 ou un antigène e ou Rh5.

Ces antigènes se transmettent génétiquement en blocs ou haplotypes. Les trois haplotypes les plus fréquents sont DCe, DcE et dce.
Il suffit généralement, pour les besoins de la clinique, de distinguer les sujets Rh (+) et Rh (–). Il est toutefois préférable de déterminer le phénotype Rhésus complet.

Il n'y a pas d'anticorps naturels dans le système Rhésus ; les patients Rh négatif n'ont pas d'anticorps sériques anti-D. Les anticorps du système Rhésus sont des anticorps immuns, incomplets, de classe IgG (hémolysines). Ils peuvent apparaître chez les sujets Rh négatif après contact avec l'antigène Rh à l'occasion d'une transfusion ou en cas de grossesse d'un enfant Rh (+) chez une mère Rh (–).
Une seconde transfusion avec un sang Rh (+) peut déclencher une réaction d'hémolyse ; une nouvelle grossesse peut provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né.

AUTRES SYSTÈMES

D'autres systèmes peuvent être recherchés, d'intérêt variable : systèmes Lewis, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, P, etc.

Tableau 7.2
Proportion des différents groupes sanguins dans la population française

Groupe	Rhésus D	Fréquence (%)
A	+	38
O	+	36
B	+	8
AB	+	3
AB	–	7
O	–	6
B	–	1
AB	–	1

APPLICATIONS À LA TRANSFUSION

Bien que les sujets du groupe O soient en principe des donneurs universels et ceux du groupe AB des receveurs universels, on ne pratique plus – sauf extrême urgence – que des transfusions isogroupées, et Rh compatibles, seules réglementaires.
Certains donneurs universels porteurs d'anticorps anti-A1 sont dangereux.
Préalablement à la transfusion, il est nécessaire de rechercher des anticorps immuns ou « irréguliers » dirigés contre des antigènes des systèmes non ABO. Il s'agit le plus souvent d'IgG ou hémolysines, apparues à l'occasion d'une transfusion précédente.
Au lit du malade sont vérifiés, juste avant la transfusion :

- l'identité du groupe du malade portée sur sa carte et celui indiqué sur l'étiquette de la poche ;
- le groupe ABO du patient et le groupe ABO de la poche de sang par la méthode de Beth-Vincent.

PRÉVENTION DES ALLO-IMMUNISATIONS FŒTOMATERNELLES

L'antigène Rhésus D est très immunogène. Lorsqu'un enfant Rh (+) est porté par une femme Rh (–), la réponse immunitaire de la mère induit l'apparition d'IgG anti-D. Les IgG (à la différence des agglutinines naturelles qui sont des IgM) sont capables de traverser le placenta au cours de la grossesse et de provoquer une hémolyse fœtale qui peut conduire à la mort du fœtus *in utero* ou, après la naissance, à une maladie hémolytique du nouveau-né.

La prévention de l'allo-immunisation Rhésus repose sur l'injection à la mère d'IgG anti-D dans les situations où il y a risque de passage de sang fœtal dans la circulation maternelle : manœuvres intra-utérines, accouchement. Les IgG se fixent sur les globules rouges fœtaux et préviennent la réaction immunitaire maternelle sans provoquer d'hémolyse significative chez le fœtus.

INTERPRÉTER UNE NUMÉRATION-FORMULE SANGUINE

Examen le plus demandé en pratique quotidienne, apportant des renseignements dans des domaines dépassant largement celui de l'hématologie, la numération-formule sanguine (NFS) ou hémogramme comprend la numération des éléments figurés du sang, le dosage de l'hémoglobine, la mesure de l'hématocrite, le calcul du nombre et du pourcentage des différentes catégories de globules blancs (formule sanguine).

Actuellement, la NFS est réalisée par des automates précis rapides et fiables.

GLOBULES ROUGES (ÉRYTHROCYTES)

Valeurs usuelles

La concentration d'hémoglobine est exprimée en g/dL (rarement en µmol/L), l'hématocrite (pourcentage du volume sanguin occupé par les globules rouges) en fraction de litre (tableau 7.3).

Tableau 7.3

	Globules rouges (T/L)	Hémoglobine (g/dL)	Hématocrite (L/L)
Homme	4,5 à 6,2	13 à 18	0,40 à 0,54
Femme	4 à 5,4	12 à 16	0,35 à 0,47
Enfant (1 an)	3,6 à 5	12 à 16	0,36 à 0,44
Nouveau-né	5 à 6	14 à 20	0,44 à 0,60

Constantes érythrocytaires

À partir du nombre des globules rouges, du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont calculés des indices globulaires ou constantes érythrocytaires (tableau 7.4). Ces indices sont fournis par les compteurs électroniques mais peuvent aussi être calculés facilement en cas d'utilisation de méthodes manuelles (en urgence par exemple).
Le volume globulaire moyen (VGM) exprime en femtolitre le volume des globules rouges est donné par la formule :

$$\text{VGM} = \text{hématocrite/nombre de globules rouges}$$

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) exprime, en g/dL (ou en %), la concentration moyenne en hémoglobine des globules rouges :

$$\text{CCMH} = \text{hémoglobine/hématocrite}$$

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) exprime en pg/cellule, la quantité d'hémoglobine contenue dans un globule rouge :

$$\text{TCMH} = \text{hémoglobine/nombre de globules rouges}$$

Tableau 7.4
Valeurs normales des constantes érythrocytaires

	VGM (fL)	CCMH (g/dL)	TCMH (pg)
Adulte	85 à 98	32 à 36	27 à 32
Enfant (> 1 an)	70 à 86		24 à 31
Nouveau-né	100 à 110		29 à 37

Chez l'adulte, un VGM inférieur à 85 fL définit la microcytose, un VGM supérieur à 95 fL la macrocytose. Une CCMH inférieure à 32 g/dL traduit une hypochromie, une CCMH comprise entre 32 et 36 g/dL une normochromie (il n'y a pas d'hyperchromie). Moins utilisée que la CCMH, la TCMH est plus sensible qu'elle pour juger d'une hypochromie.

Réticulocytes

Les réticulocytes sont les précurseurs immédiats des globules rouges encore capables de synthétiser de l'hémoglobine. En circulation depuis moins de 48 heures, ils sont reconnaissables au réticulum (réticulocytes) dont ils sont pourvus et qui est constitué de restes ribosomiaux.
Le taux normal des réticulocytes est de 25 à 100 G/L (il est toujours exprimé en nombre absolu). La réticulocytose distingue les anémies régénératives, où la réticulocytose est supérieure à 150 G/L (hémorragies, anémies hémolytiques), et les anémies arégénératives où elle est < 25.

GLOBULES BLANCS (LEUCOCYTES)

Numération

La numération des globules blancs, assurée par les automates qui reconnaissent les cellules nucléées, donne les résultats présentés dans le tableau 7.5.

Tableau 7.5
Numération globulaire normale (Système international d'unités)

	Hématies (T/L)	Leucocytes (G/L)
Homme	4,5 à 6,2	4 à 10
Femme	4 à 5,4	4 à 10
Enfant (> 1 an)	3,6 à 5	4 à 12
Nouveau-né	5 à 6	10 à 25

Formule sanguine (formule leucocytaire)

La numération des éléments figurés du sang est complétée par une formule sanguine qui donne le nombre de chacune des catégories de leucocytes par unité de volume (tableau 7.6).
La formule peut être établie au microscope sur un frottis sanguin ou – mieux – par un automate intégrant la formule sanguine au circuit de la numération.
L'interprétation d'une formule sanguine doit se faire à partir des nombres absolus ; les pourcentages sont source de confusion (soi-disant « inversions » de la formule sanguine).

Tableau 7.6
Formule sanguine normale chez l'adulte

Catégories de leucocytes	Valeurs absolues (G/L ou 10^9/L)
Polynucléaires neutrophiles	1,5 à 7
Polynucléaires éosinophiles	< 0,5
Polynucléaires basophiles	< 0,05
Lymphocytes	1 à 4
Monocytes	0,1 à 1

Chez le nouveau-né, la formule sanguine est proche de celle de l'adulte avec toutefois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (6 à 25 G/L) qui disparaît en quelques semaines. Chez l'enfant se produit une lymphocytose physiologique pouvant aller jusqu'à 10 G/L. Le retour à la formule de l'adulte se fait entre 6 et 10 ans.

INTERPRÉTER UNE NUMÉRATION DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Constituant 40 à 80 % de la population leucocytaire selon l'âge, les granulocytes (polynucléaires) neutrophiles (PNN) contribuent puissamment à la défense contre les agents microbiens. Phagocytes et bactéricides, ils sont à l'origine du pus.

Valeurs usuelles des granulocytes neutrophiles

- Chez l'adulte : 1,5 à 7 giga/L ou 1,5 à 7 $\times$ 10^9/L ou 1500 à 7 000/µL.
- Chez le nouveau-né, existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (6 à 25 G/L) qui disparaît en quelques semaines. Elle est suivie, chez l'enfant, d'une hyperlymphocytose physiologique pouvant aller jusqu'à 10 G/L. Le retour à la formule de l'adulte se fait entre 6 et 10 ans.

POLYNUCLÉOSE (GRANULOCYTES NEUTROPHILES > 7,5 G/L OU 7500/µL)

- L'augmentation des polynucléaires neutrophiles s'observe dans les infections (bactériennes surtout), dans les inflammations quelle qu'en soit la cause (rhumatismes inflammatoires, cancers, etc.) et les nécroses musculaires aiguës (infarctus du myocarde).
- Elle est habituelle au cours des derniers mois de la grossesse et des traitements par les corticoïdes.
- Devant une polynucléose isolée asymptomatique, sont recherchés une infection méconnue (sinusienne, dentaire, urinaire, génitale) ou un cancer débutant, surtout si la VS est accélérée.
- Le tabagisme (> 15 cigarettes/j) est également une cause fréquente et souvent méconnue de polynucléose. La polynucléose est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées. Elle régresse lentement (plusieurs semaines) après l'arrêt du tabac.
- Une hyperleucocytose avec polynucléose et myélémie massive (au moins 20 %) pure et équilibrée (dans les mêmes proportions que la moelle) est très évocatrice de leucémie myéloïde chronique (LMC).

NEUTROPÉNIE MODÉRÉE (POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES < 1,5 G/L OU 1500/µL)

Neutropénie isolée

La neutropénie dite de margination est sans doute la plus fréquente des neutropénies. Tout à fait bénigne, asymptomatique, c'est une découverte d'examen systématique.

Elle est fréquente chez les peuples noirs, dans certaines populations du bassin méditerranéen, chez les dépressifs. Elle est liée à une augmentation du pool des polynucléaires marginés sur les parois vasculaires. Son diagnostic repose sur le caractère isolé, chronique, de la neutropénie qui oscille entre 1000 et 1500 éventuellement sur un test de démargination à l'adrénaline.

Certaines neutropénies sont d'origine infectieuse. Ce sont surtout les infections virales qui sont neutropéniantes : rougeole, rubéole, grippe, hépatites, infections à CMV, etc. La neutropénie s'accompagne parfois d'une hyperlymphocytose faite de cellules hyperbasophiles (des lymphocytes activés) comme dans la mononucléose infectieuse. Parmi les infections bactériennes, les principales infections leucopéniantes sont la listériose, la tuberculose, les brucelloses.

Une neutropénie modérée chronique est fréquemment observée dans certaines maladies endocriniennes (insuffisance hypophysaire, maladie de Basedow) et au cours de maladies auto-immunes comme la maladie de Gougerot-Sjögren ou le lupus la polyarthrite rhumatoïde où elle est parfois associée à une splénomégalie (syndrome de Felty).

Une neutropénie modérée peut aussi être provoquée un médicament par un mécanisme immuno-allergique (fixation sur les polynucléaires du couple anticorps–médicaments) ou toxique (toxicité directe sur la lignée granuleuse), ou infectieux (d'origine virale ou parasitaire comme dans le paludisme, la toxoplasmose). Si ces hypothèses sont retenues, s'assurer que la neutropénie régresse en quelques semaines. Si la neutropénie persiste ou s'aggrave, contrôler le myélogramme.

Bicytopénie

- Associée à une thrombopénie, une neutropénie modérée, de l'ordre de 1×10^9/L ou 1000/µL, fait rechercher une grosse rate par échographie, car elle est généralement due à un hypersplénisme qui séquestre les polynucléaires dans le compartiment splénique et les plaquettes dans la pulpe rouge.
- Associée à une lymphopénie, elle évoque en premier lieu une infection à VIH.

AGRANULOCYTOSE (POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES < 0,5 G/L OU 500/µL)

Une agranulocytose impose une hospitalisation d'urgence en raison de la gravité du risque infectieux qu'elle comporte.

Elle se révèle brutalement par un syndrome infectieux sévère voire un état de choc. La leucopénie est importante (< 2/L), le neutropénie profonde (< 0,2 G/L). Le myélogramme montre une cellularité normale, l'absence de blastes et de corps d'Auer

(élimine une leucémie à promyélocyte) et l'atteinte élective de la lignée granuleuse totalement absente ou « bloquée » à un niveau variable.
Une agranulocytose peut être induite par certaines chimiothérapies anticancéreuses, mais les autres agranulocytoses médicamenteuses ont pratiquement disparu.

INTERPRÉTER UNE HYPERLYMPHOCYTOSE

POUR MÉMOIRE

- La lymphocytose physiologique est comprise entre 1 et 4 giga/L (1 et 4×10^9/L), du moins chez l'adulte (chez l'enfant, une lymphocytose de 6 à 7 G/L est physiologique qui peut rester supérieure à 4 G/L jusqu'à 10 ans).
- L'hyperlymphocytose se définit par un nombre de lymphocytes > 4 giga/L (ou 4000/μL) chez l'adulte et > 8 giga/L chez l'enfant.
- Les lymphocytoses sont fréquentes. Elles sont le plus souvent réactionnelles et réversibles. Une lymphocytose absolue persistante non réactionnelle doit faire l'objet d'investigations.

LYMPHOCYTOSES RÉACTIONNELLES, MALADIES INFECTIEUSES

- Chez l'enfant, les lymphocytoses sont toujours réactionnelles, dues quasi exclusivement aux maladies infectieuses. La coqueluche en est la première cause qui peut entraîner des lymphocytoses très importantes, puis viennent les infections virales et la maladie de Carl-Smith ou lymphocytose aiguë infectieuse. Cette maladie bénigne s'observe chez l'enfant entre 1 et 10 ans ; elle se traduit par un syndrome pseudo-grippal, de la diarrhée ou reste asymptomatique. Il n'y a ni adénopathie ni splénomégalie. L'hyperlymphocytose sanguine persiste 1 à 2 mois, constituée de lymphocytes matures d'aspect normal. Les autres lignées sont normales. Sa cause est inconnue.
- Chez l'adulte, une hyperlymphocytose s'observe au cours de la brucellose, de la typhoïde, des hépatites virales, de l'infection à VIH.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Chez l'adulte de plus de 30 ans, une hyperlymphocytose évoluant depuis plus de 2 mois évoque une leucémie lymphoïde chronique B (cette leucémie ne se voit pas chez l'enfant ou l'adolescent). Dans les deux tiers des cas, il s'agit d'un homme de plus de 60 ans et la découverte de la maladie est fortuite, à l'occasion d'un hémogramme montrant une lymphocytose.
La lymphocytose qui dépasse souvent 10 G/L est faite de petits lymphocytes matures avec un noyau arrondi sans encoche à la chromatine en mottes, entouré d'un cytoplasme peu abondant et peu basophile.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux à partir des cellules du sang montre dans plus de 95 % des cas que les lymphocytes expriment des antigènes de membrane de la lignée B (CD19, CD20), ainsi qu'un marqueur habituellement exprimé par les lymphocytes T : CD5 (cette coexpression CD19 et CD5 est caractéristique).
L'évolution se fait progressivement vers l'insuffisance médullaire.

SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

Le syndrome mononucléosique est une lymphocytose particulière faite de grandes cellules au cytoplasme basophile, à noyaux « peignés » qui sont des lymphocytes T activés (stimulés) et traduisent une lymphocytose réactionnelle à une infection virale. Il est observé dans :

- la primo-infection au virus d'Epstein-Barr (EBV) ou mononucléose infectieuse (*cf.* mononucléose infectieuse, p. 19) ;
- la primo-infection à VIH ;
- la primo-infection ou les réactivations à cytomégalovirus.

INTERPRÉTER UN IMMUNOPHÉNOTYPAGE DES LYMPHOCYTES

POUR MÉMOIRE

Les lymphocytes comprennent deux sous-populations : les lymphocytes B responsables de l'immunité humorale et les lymphocytes T acteurs de l'immunité cellulaire. Aucun critère morphologique ne permet de différencier ces deux sous-populations dans le sang périphérique. En revanche, il est possible de les distinguer d'après certaines protéines membranaires présentes à leur surface. Ces marqueurs immunophénotypiques sont détectables par des anticorps spécifiques (anticorps monoclonaux). Les anticorps monoclonaux reconnaissant les antigènes membranaires sont classés selon une nomenclature internationale en *cluster of differenciation* (classe de différenciation) ou CD qui, par extension, désigne aussi la structure antigénique reconnue (ou CDn).
Dans le sang normal, la population lymphocytaire T est majoritaire, exprimant toujours l'antigène CD3. Les lymphocytes T se répartissent en lymphocytes T helper amplificateurs de la réponse immune (CD4+) d'une part, lymphocytes T suppresseurs et/ou cytotoxiques (CD8+) d'autre part. L'une ou l'autre des molécules CD4 ou CD8 est exprimée de façon exclusive par les lymphocytes T.
Les lymphocytes B sont caractérisés par leurs immunoglobulines (Ig) membranaires spécifiques de la population B. Ils expriment les marqueurs CD19 et CD20, communs aux lymphocytes B (dits « Pan B »), et des marqueurs spécifiques des sous-populations B (CD21 et CD22) ou témoignant de l'activation (stimulation) des lymphocytes (CD23).

L'analyse des lymphocytes sanguins par immunophénotypage permet de mesurer rapidement le degré de déplétion lymphocytaire au cours des immunodépressions ; elle est devenue indispensable au diagnostic des prolifération lymphocytaires, au même titre que l'étude morphologique et cytogénétique.

MÉTHODE

Pour l'immunophénotypage, les populations lymphocytaires sont marquées par des anticorps monoclonaux liés à un fluorochrome. Les cellules fluorescentes sont ensuite comptées en cytométrie en flux (CMF), une technique dans laquelle les cellules en suspension sont entraînées, guidées et alignées dans une gaine liquide avant de passer une à une devant un faisceau laser analysant la taille, la structure, la fluorescence des cellules. Plusieurs marqueurs fluorescents, regroupés en des panels d'anticorps sélectionnés en fonction de l'orientation clinique sont utilisés à la fois.

Lymphocytes B et T : valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire faute de standardisation suffisante.
À titre indicatif :

- lymphocytes T (CD3) : 60 à 80 % des lymphocytes circulants (1000 à 3000/µL) ;
- lymphocytes T4 (CD4) : les 2/3 des lymphocytes T ; 40 à 50 % des lymphocytes (plus de 1500/µL) ;
- lymphocytes T8 (CD8) : le 1/3 des lymphocytes T ; 20 à 30 % des lymphocytes (moins de 1000/µL) ;
- lymphocytes B (CD 19) : 10 à 15 % des lymphocytes (2 à 500/vL).

Les résultats sont mieux exprimés en valeur absolue afin de tenir compte des variations de la numération lymphocytaire.

CLINIQUE

Infection à VIH

Le phénotypage des populations lymphocytaires est une pratique courante depuis l'épidémie de Sida, cette affection se caractérisant par une diminution progressive des cellules CD4.

Chez un patient infecté par le VIH, un taux de T4 (CD4) < 300/µL constitue un élément de pronostic défavorable puisque la probabilité de développer un Sida dans les 2 ans est alors de 80 %.

Le nombre de CD4 est corrélé avec l'apparition des infections opportunistes. C'est ainsi qu'apparaissent : tuberculose et Kaposi entre 200 et 500 CD4/µL ; pneumocys-

tose entre 100 et 200 CD4/µL ; toxoplasmose cérébrale au-dessous de 100 CD4/µL ; infections à CMV, mycobactérioses, LEMP au-dessous de 50 CD4/µL.

Leucémies aiguës

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), de loin les plus fréquentes chez l'enfant, reconnues sur l'aspect de la moelle qui est le siège d'une infiltration blastique massive, l'immunophénotypage détermine si les cellules sont de la lignée lymphocytaire B (75 % des cas) ou T.

- Les LAL de type B expriment généralement les antigènes les plus précoces de la lignée CD19, CD22, CD79α, et moins souvent CD20. La majorité (75 % chez l'enfant 50 % chez l'adulte) sont CD10 (+) un marqueur initialement appelé CALLA *(common acute lymphoblastic leukemia antigen)*. Un pronostic défavorable est corrélé à l'absence de CD10 (ce).
- Les LAL de type T expriment les antigènes CD3, CD7, ainsi que plusieurs autres antigènes diversement associés.

Leucémies lymphoïdes chroniques

L'immunophénotypage est essentiel au diagnostic des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), il affirme la présence d'une population monoclonale de lymphocytes B exprimant la même chaîne lourde (μ le plus souvent), un seul type de chaîne légère kappa ou lambda, des marqueurs de différenciation B (CD19+ et CD20+) et coexprimant CD5, un marqueur habituel des cellules T. Il permet de calculer le score de Matutes, très en faveur d'une LLC s'il est > 4.

Lymphomes

L'immunophénotypage des lymphocytes circulants concourt au classement des lymphomes ayant une expansion sanguine.
Ainsi, les lymphomes à cellules du manteau expriment les molécules CD19, CD20, CD22 et CD43 caractéristiques des cellules B, ainsi que CD5 à la différence des lymphomes folliculaires et sont CD23 (–) à la différence des LLC et des lymphomes folliculaires.
L'immunophénotypage peut également se pratiquer sur des cellules prélevées par ponction ganglionnaire.

INTERPRÉTER UNE ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES

Bien qu'assez grossière, la séparation des protéines sériques par électrophorèse (EPS) reste encore utilisée en clinique.

PRINCIPE ET MODALITÉS

L'examen consiste à soumettre les protéines du sérum à un champ électrique.
En milieu basique, ces molécules amphotères se chargent négativement et, sous l'influence du champ électrique, migrent de la cathode vers l'anode. Une fois séparées, les différentes fractions protéiques peuvent être colorées puis mesurées par densitométrie optique. Le laboratoire fournit une courbe traduisant la densité optique des plages colorées, un tableau de chiffres. En pratique quotidienne l'électrophorèse capillaire, automatisée a remplacé l'EPS classique sur acétate de cellulose.

ÉLECTROPHORÈSE NORMALE

L'électrophorèse sépare cinq grandes fractions qui sont, dans l'ordre de mobilité décroissante, l'albumine, les α1-globuline, α2-globuline, β-globuline et γ-globulines.
Il est facile de retenir leur coefficient de répartition : 2/3 d'albumine, 1/3 de globulines, lesquelles sont réparties selon une progression arithmétique de raison 4, ce qui aboutit chez l'adulte aux valeurs approximatives présentées dans le tableau 7.7.

Tableau 7.7

Albumine	α1-globuline	α2-globuline	β-globuline	γ-globuline
60 %	4 %	8 %	12 %	16 %
43 g/L	3 g/L	6 g/L	9 g/L	12 g/L

Ces valeurs sont généralement retenues en raison de leur commodité mnémotechnique. Mais une large dispersion autour d'elles est possible. En outre, il ne faut pas oublier que, même si des bandes distinctes sont obtenues par l'électrophorèse, chacune d'elle (sauf l'albumine) renferme plusieurs protéines.
L'interprétation de l'EPS repose autant sur le profil électrophorétique que sur les données chiffrées. Il est souvent remarqué qu'albumine, β et α1-globulines sont synthétisées par le foie, tandis que les γ-globulines sont le produit de l'activité lymphoplasmocytaire de sorte qu'un seul coup d'œil au profil électrophorétique permet de distinguer deux grands aspects pathologiques différents.
Toutefois si l'on a tendance à assimiler immuno- et γ-globulines, c'est parce que les γ-globulines ne sont constituées que d'immunoglobulines. Mais on trouve également des immunoglobulines dans les β et les α2-globulines (les IgA et les IgM sont surtout localisées dans la région des β-globulines).

CLINIQUE

Hypo-albuminémie (< 30 g/L)

Témoignant d'une insuffisance de synthèse ou d'une exagération des pertes protidiques, elle se voit essentiellement dans quatre situations :

- dénutrition ;
- insuffisance hépatocellulaire ;
- syndrome néphrotique ;
- malabsorption digestive.

Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire se traduit par une augmentation des α1 et surtout des α2-globulines, traduction électrophorétique de la synthèse par le foie de « protéines de l'inflammation » : haptoglobine, protéine C-réactive, orosomucoïde, α1-antitrypsine.

Hypergammaglobulinémies

Une augmentation diffuse, avec un aspect en dôme des gammaglobulines, est due à une stimulation polyclonale du système immunitaire. Elle se rencontre dans de nombreuses circonstances : infections ou parasitoses au long cours, maladies auto-immunes (LED, maladie de Gougerot-Sjögren), maladies chroniques du foie.

Ces hypergammaglobulinémies polyclonales sont constituées d'IgA (cirrhoses), d'IgG (hépatites chroniques, LED) ou d'un mélange d'IgA, d'IgM et d'IgG. Le dôme peut mordre sur la zone bêta pour former un « bloc bêta-gamma » caractéristique des cirrhoses hépatiques.

L'existence d'un pic (et non d'un dôme) homogène à base étroite, en général dans les gammaglobulines, parfois dans les bêtaglobulines (lorsqu'il s'agit d'IgA ou d'IgM) révèle la prolifération monoclonale de cellules B. Toutefois ce caractère monoclonal d'une immunoglobuline ne peut être démontré qu'à l'immunofixation qui doit être couplée à la recherche de la chaîne légère libre dans les urines (*cf.* immunoglobulines, p. 136).

Hypogammaglobulinémies

La diminution des α1-globulines est un bon signe de déficit en α1-antitrypsine.

La diminution des gammaglobulines traduit un défaut quantitatif ou qualitatif des lymphocytes B, au cours de lymphomes B, de la LLC, de certains traitements immunosuppresseurs, en cas d'intensification thérapeutique avec autogreffe, de certaines insuffisances hépatiques aiguës, de syndrome néphrotique.

La gammaglobulinémie liée au sexe (maladie de Bruton) se révèle, chez les garçons, quelques mois après la naissance lorsque les immunoglobulines maternelles ont disparu. Elle se traduit par des infections respiratoires et ORL à répétitions. Les IgG sont très diminuées. Elle est due à un blocage des lymphocytes à un stade pré-B.

INTERPRÉTER UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

POUR MÉMOIRE

Le sérum normal contient 12 à 18 g/L d'immunoglobulines (Ig), qui correspondent à la multitude d'anticorps susceptibles de réagir contre les antigènes rencontrés au cours de la vie.

Elles sont composées de deux chaînes lourdes identiques appartenant à l'une des cinq classes (ou isotypes) alpha, mu, gamma, epsilon, delta qui définissent la classe de l'Ig, et de deux chaînes légères identiques, soit kappa, soit lambda, qui définissent le type de l'Ig. Sécrétées par les cellules B, les immunoglobulines du sérum sont les produits d'une multitude de clones. (Un clone désigne toutes les cellules issues des divisions successives d'un même lymphocyte ayant acquis une spécificité immunologique.) Lorsque, sous des influences diverses, la production de plusieurs d'entre eux est stimulée, il se forme une hypergammaglobulinémie polyclonale. Il arrive aussi qu'un seul clone prolifère : immunoglobuline monoclonale. L'immunoglobuline devient alors individualisable sous la forme d'un pic étroit dans la zone bêta ou gamma à l'électrophorèse. Les clones produisent en même temps des chaînes légères libres monoclonales qui passent dans les urines, constituant la protéinurie de Bence-Jones.

Immunoglobulines : valeurs usuelles dans le sérum

(On peut aussi doser les immunoglobulines dans la plupart des liquides biologiques, les sécrétions, les épanchements.)

- Adulte :
 - IgG : 8 à 16 g/L ;
 - IgA : 1 à 4 g/L ;
 - IgM : 0,5 à 2 g/L ;
 - l'IgE est présente en concentration inférieure au mg/L ; l'IgD est pratiquement absente du sérum.
- Enfant : le nouveau-né à un taux d'IgG identique à celui d'un adulte (ses IgG sont d'origine maternelle). Il a des taux très faibles d'IgM et d'IgA produites par son propre système lymphoïde. Les IgG disparaissent progressivement, et à 3 mois un nourrisson n'a plus d'IgG. Le taux des IgG de l'adulte n'est à nouveau atteint chez l'enfant que vers 3 ans ; celui des IgA vers 8 ans ; celui des IgM à la fin de la 1re année.

CLINIQUE

Myélome multiple

Le myélome multiple est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire. Les plasmocytes tumoraux produisent une immunoglobuline, monoclonale, repérable dans le sang, de classe IgG dans la majorité des cas (60 %) parfois IgA (20 %), ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) qui passe dans les urines (15 %). Il se révèle par des douleurs osseuses insomniantes, des fractures pathologiques, une anémie, une hypercalcémie. Les radiographies montrent des géodes multiples ou une déminéralisation diffuse. La prolifération plasmocytaire est reconnue par le myélogramme (avec caryotype) qui montre une infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes dystrophiques, supérieure à 10 % (critère mineur) ou à 30 % (critère majeur).
Le dosage de l'Ig monoclonale concourt au pronostic :

- un pic d'IgA inférieur à 30 g/L, un pic d'IgG inférieur à 50 g/L, une protéinurie de Bence-Jones inférieure à 4 g/24 h permettent de classer un myélome « stade I » ;
- un pic d'IgA supérieur à 50 g/L, un pic d'IgG supérieur à 70 g/L, une protéinurie de Bence-Jones supérieure à 12 g/24 h permettent de classer un myélome « stade III ».

Les immunoglobulines sont à l'origine de complications. En raison de leur agrégabilité, elles peuvent provoquer, lorsqu'elles sont très abondantes, un syndrome d'hyperviscosité sanguine nécessitant un traitement d'urgence. Leurs chaînes légères peuvent se déposer dans les tissus pour y former de la substance amyloïde, provoquer une insuffisance rénale par précipitation intratubulaire.

Maladie de Waldenström

Cette maladie de l'homme de 50 à 70 ans se révèle par une accélération isolée de la VS > 100 mm ou une anémie hémolytique à agglutinines froides, des hémorragies cutanéomuqueuses, un syndrome d'hyperviscosité sanguine, une neuropathie.
Elle est due à une prolifération lymphoplasmocytaire, ganglionnaire splénique et médullaire, qui produit une Ig monoclonale de type IgM à une concentration sérique dépassant habituellement 10 g/L. Cette IgM est le plus souvent à chaînes légères kappa. Le diagnostic est assuré par le myélogramme qui montre une prolifération lymphoplasmocytaire B et l'immunofixation qui met en évidence l'IgM monoclonale.

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (*monoclonal gammapathy of undetermined significance* ou MGUS selon la terminologie anglaise)

La présence d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité du clone lymphocytaire. Avec les méthodes de détection actuelles, les découvertes de MGUS (anciennes immunoglobulines monoclonales « bénignes ») sont

fréquentes, 100 fois plus fréquentes que la découverte d'un myélome multiple (la prévalence des MGUS est de 3 à 4 % dans la population générale après 50 ans et augmente avec l'âge).
Les MGUS peuvent accompagner des maladies auto-immunes, les formes sévères de polyarthrite rhumatoïde, des hépatites chroniques. Le plus souvent, elles sont isolées, chez des sujets âgés de plus de 50 ans dont la vitesse de sédimentation est élevée.
L'immunoglobuline monoclonale est généralement peu augmentée (IgG < 20 g/L, IgA < 10 g/L). Les autres immunoglobulines polyclonales sériques sont normales ou peu diminuées. L'infiltration médullaire lymphocytaire est inférieure à 10 %.
Une gammapathie monoclonale de signification indéterminée peut évoluer vers un myélome. Le risque est d'environ 1 % par an (ce qui veut dire qu'en 25 ans un quart des patients fait un myélome).
Parmi les marqueurs prédictifs de cette évolution figurent la taille du pic (> 15 g/L), la classe de l'immunoglobuline (non G), le rapport des chaînes légères libres kappa/lambda (normalement compris ente 0,26 et 1,65).

Propriétés de certaines immunoglobulines monoclonales

Une IgG monoclonale peut :

- être cryoprécipitable ;
- avoir une activité anticorps dirigée contre un antigène des érythrocytes (*cf.* test de Coombs, p. 119) ;
- reconnaître des antigènes phospholipidiques (*cf.* anticorps antiphospholipides, p. 155) ;
- avoir une activité antimyéline et provoquer une neuropathie périphérique.

CHAPITRE

8

Maladies ostéo-articulaires

PLAN DU CHAPITRE

- INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CYCLIQUES CITRULLINES (AC. ANTI-CCP)
- INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'UN FACTEUR RHUMATOÏDE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE PARATHORMONE (PARATHYRINE)
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE VITAMINE D

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CYCLIQUES CITRULLINES (AC. ANTI-CCP)

POUR MÉMOIRE

Ces auto-anticorps sont produits par les plasmocytes synoviaux qui synthétisent des anticorps dirigés contre des peptides citrullinés cyclisés (CCP) proviennent essentiellement du fibrinogène au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

RECHERCHE

Leur recherche se fait au moyen de tests Elisa.
La valeur seuil est déterminée par le laboratoire en fonction du réactif utilisé.

CLINIQUE : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie inflammatoire chronique systémique affectant les synoviales, chez la femme de plus de 50 ans, est de gravité variable. Mais les formes les plus sévères (20 % des cas environ) engendrent des handicaps importants.
Le diagnostic qui doit être le plus précoce possible (car c'est au stade de début que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces). Il s'appuie notamment sur les caractères de la polyarthrite, bilatérale, symétrique et « nue » (sans signe extra-articulaire ou axial associé), touchant les poignets et une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes ou interphalangiennes proximales, sur l'existence d'une synovite, la présence d'un facteur rhumatoïde.
Ce dernier critère est tardif, peu sensible (la moitié des polyarthrites débutantes sont séronégatives) et peu spécifique.
En revanche, les auto-anticorps anti-CCP sont précoces, extrêmement spécifiques (> 95 %) et leur sensibilité est de l'ordre de 60 à 70 % dans les PR de moins de 6 mois.
Intégrés aux divers éléments de pronostic (sexe, nombre d'articulations touchées, présence d'érosions articulaires, positivité du facteur rhumatoïde, etc.), ils auraient une valeur prédictive, le titre d'anticorps étant corrélé à la sévérité de la maladie.

INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'UN FACTEUR RHUMATOÏDE

RAPPELS

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des auto-anticorps dirigés contre les immunoglobulines de classe IgG. Les FR appartiennent à différentes classes d'immunoglobulines. Le FR recherché en clinique est une IgM.

MÉTHODES DE DOSAGE

Le FR de classe IgM a la propriété d'agglutiner des particules ou des cellules recouvertes d'IgG, il est « agglutinant ». Il peut reconnaître aussi bien des IgG animales qu'humaines.

C'est pourquoi il a d'abord été mis en évidence par des tests d'agglutination dans lesquels un support (hématies de mouton pour la réaction de Waaler-Rose, billes de latex pour le latex) était saturé d'IgG (de lapin pour la réaction de Waaler-Rose, humaines pour le latex), avant d'être mis en présence du sérum à étudier. Le résultat était rendu en titre d'anticorps.

Actuellement, le facteur rhumatoïde est dosé par immunonéphélémétrie ou turbidimétrie, deux techniques adaptables aux automates. Une technique Elisa est moins utilisée. Le résultat des techniques récentes est exprimé en UI.

Facteurs rhumatoïdes valeurs usuelles

- Réaction de Waaler-Rose : valeur seuil = 1/64.
- Latex : valeur seuil = 1/80.
- Elisa : valeur seuil = 20 UI/mL.
- Immunonéphélémétrie :
 - 40 UI/mL pour le test au latex ;
 - 30 UI/L pour la réaction de Waaler-Rose.

La prévalence du FR dans la population générale augmente avec l'âge : moins de 2 % avant 30 ans, 24 % après 70 ans.

CLINIQUE : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La présence du FR est prise en compte ainsi que son titre (faiblement ou fortement positif) dans les nouveaux critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde établis par l'*American College of rhumatology* (ACR) et l'*European League against rheumatism* (EULAR).

Toutefois la présence du FR dans le sérum n'est ni nécessaire ni suffisante pour porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde car sa sensibilité et sa spécificité sont faibles, de l'ordre de 75 %.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le FR n'apparaît généralement pas avant 1 an d'évolution. Sa présence dès le début de la maladie est de mauvais pronostic. Une fois positive, la réaction de Waaler-Rose ne se négative qu'en cas de rémission franche ; il est donc inutile de refaire l'examen à intervalles réguliers.

Dans quelques cas (10 à 15 %), du facteur rhumatoïde est trouvé dans le liquide synovial alors qu'il n'y en a pas dans le sérum.
Il n'y a pas de relation entre le titre de l'anticorps et la sévérité de la maladie.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE

POUR MÉMOIRE

L'acide urique est le terme ultime du catabolisme des purines (guanine, hypoxanthine et xanthine) libérées par la dégradation des acides nucléiques, composants de l'ADN. Purines et acide urique proviennent pour une part de l'alimentation et pour l'essentiel de la purinosynthèse endogène qui résulte du catabolisme des acides nucléiques au cours de la destruction et du renouvellement cellulaire.
L'acide urique est éliminé principalement dans les urines (2/3 environ) mais aussi dans les selles (1/3).

Acide urique : valeurs usuelles

- Homme : 40 à 60 mg/L ou 240 à 360 µmol/L.
- Femme : 30 à 50 mg/L ou 180 à 300 µmol/L.
- Enfant : 25 à 40 mg/L ou 150 à 240 µmol/L.
- Facteur de conversion : mg/L × 5,95 = µmol/L.

CLINIQUE

Hyperuricémie (> 70 mg/L soit 416 µmol/L)

Hyperuricémie primaire, goutte

La plupart des hyperuricémies sont primaires et le signe d'une goutte primitive. La goutte est fréquente dans les pays industrialisés. Son diagnostic repose sur :

- le terrain (homme de plus de 35 ans, traitement par diurétiques au long cours, excès de boissons alcoolisées) ;
- les caractéristiques des accès localisés au début au gros orteil et sensibles à la colchicine ;
- la mise en évidence de microcristaux dans le liquide synovial.

Une uricémie > 420 µmol/L (> 70 mg) est quasi constante dans la goutte. Mais l'uricémie a peu d'intérêt dans le diagnostic de l'arthrite goutteuse car, lors des crises aiguës, elle est souvent basse. Le dosage de l'uricémie contribue en revanche au suivi des patients traités.

Hyperuricémie secondaire

Les hyperuricémies secondaires sont rarement symptomatiques.
Elles peuvent être dues à une augmentation de la production d'acide urique comme dans les beuveries à la bière, les lyses tumorales provoquées par la chimiothérapie des hémopathies malignes.
Elles peuvent être dues à une diminution de l'élimination rénale de l'acide urique comme dans les traitements par le pyrazinamide (Pirilène utilisé pour traiter la tuberculose pulmonaire®) et l'insuffisance rénale chronique.
L'hyperuricémie est habituelle aux stades avancés de l'insuffisance rénale chronique. Elle fait rechercher un hypercatabolisme (infection, cancer), une erreur de régime. Elle n'est traitée par des hypo-uricémiants que lorsqu'elle dépasse 600 µmol/L.
Au cours d'une grossesse pathologique avec hypertension, une augmentation de l'uricémie au-dessus de 330 µmol/L (60 mg/L) est l'un des premiers signes de toxémie, précédant les signes cliniques (l'hypo-uricémie est de règle au cours de la grossesse normale).

Hypo-uricémie (< 25 mg/L soit 150 µmol/L)

L'hypo-uricémie n'a aucune conséquence clinique, mais sa découverte fortuite peut aider à identifier une affection méconnue jusque-là. L'hypo-uricémie reconnaît trois causes :

- un traitement médicamenteux inhibant la synthèse de l'acide urique (allopurinol) ou augmentant sa clairance (phénylbutazone), cas de loin le plus fréquent ;
- une diminution de synthèse de l'acide urique en rapport avec une insuffisance hépatique sévère, ou un déficit héréditaire en xanthine-oxydase (très rare) ;
- une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique provoquée par une tubulopathie également rare et reconnue sur l'augmentation de la clairance de l'acide urique.

Remarque

L'hyperuricémie asymptomatique est fréquente : 5 % des sujets normaux ont une uricémie > 480 mol/L (80 mg/L) et 0,5 % une uricémie > 535 mol/L (90 mg/L).

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE PARATHORMONE (PARATHYRINE)

POUR MÉMOIRE

La parathormone (PTH) produite par les glandes parathyroïdes est, avec la vitamine D, la principale hormone de régulation du métabolisme phosphocalcique. Elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium et la calcémie. Elle diminue la réabsorption tubulaire du phosphore et la phosphorémie. La régulation de sa sécrétion est assurée par la concentration en calcium ionisé (plus la calcémie s'élève plus la sécrétion parathyroïdienne diminue et inversement) et par celle des phosphates (plus la phosphorémie s'élève, plus la sécrétion parathyroïdienne augmente et inversement). Couramment dosée, elle fait maintenant partie du « bilan » phosphocalcique.

Parathormone valeurs usuelles

12 à 65 pg/mL.
Les résultats peuvent varier en fonction des anticorps utilisés par le laboratoire.
La PTH circule dans le plasma sous la forme d'une hormone active, la parathormone dite « intacte », ou entière, 1-84 PTH (84 acides aminés) et de fragments biologiquement inactifs. Certains laboratoires dosent l'hormone « bio-intacte » ne comprenant pas le fragment 7-84 (l'un des fragments reconnus et dosés par la mesure de l'hormone intacte). L'intérêt de ce dosage dit de troisième génération n'est pas évident.

CLINIQUE

Pour pouvoir interpréter correctement la concentration de PTH, il faut connaître la calcémie dosée sur la même prise de sang.

Parathormone élevée

Hyperparathyroïdie primaire

- Une PTH élevée associée à une hypercalcémie évoque une hyperparathyroïdie primaire.
- L'hyperparathyroïdie primaire se révèle parfois par une lithiase rénale, une ostéite fibrokystique, une faiblesse musculaire. C'est rare. Le plus souvent, elle est asymptomatique, découverte fortuitement devant une hypercalcémie modérée (calcémie > 105 mg/L ou 2,63 mmol/L) et stable au cours des années. Le diagnostic est porté sur une parathormone élevée ou normale haute, inappropriée à

l'hypercalcémie. Une hypophosphatémie est inconstamment retrouvée, due à la diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore en rapport avec l'hypersécrétion de PTH.

■ L'hyperparathyroïdie est due à un adénome unique dans 80 % des cas. Elle s'observe chez la femme de plus de 60 ans. Avant 40 ans, il est pertinent d'évoquer une néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

Hyperparathyroïdie secondaire

■ Une PTH élevée associée à une hypocalcémie évoque une hyperparathyroïdie secondaire.

■ L'hyperparathyroïdie secondaire ou réactionnelle reconnaît deux causes principales, l'insuffisance rénale et le déficit en vitamine D :

- l'insuffisance rénale chronique se complique dès qu'elle est sévère (clairance de la créatinine < 20–25 mL/min) d'une hyperparathyroïdie secondaire destinée à lutter contre l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie. Le dosage systématique de la PTH, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, permet de la dépister. Elle est prévenue par l'apport de vitamine D et de calcium ;
- la carence en vitamine D (qu'elle soit due à un défaut de production de vitamine D ou à une malabsorption) provoque une hyperparathyroïdie réactionnelle parfois importante. La calcémie basse s'associe à une hypophosphatémie. La vitamine D est inférieure à 30 ng/mL. La PTH peut être très élevée.

Parathormone basse

Hypoparathyroïdie

■ L'hypoparathyroïdie parfois due à l'ablation malencontreuse des parathyroïdes au cours d'une thyroïdectomie peut aussi être idiopathique, associée à une maladie auto-immune polyglandulaire, ou secondaire à une hémochromatose. L'hypocalcémie est profonde, la phosphorémie élevée, la PTH basse ou subnormale.

■ L'hypomagnésémie sévère (< 0,4 mmol/L) de l'alcoolisme chronique et des malabsorptions s'accompagne d'une diminution de sécrétion de PTH et d'une résistance à l'action de l'hormone dont le mécanisme est mal connu.

Hypercalcémies malignes

Le syndrome d'hypercalcémie humorale maligne complique les cancers et certains lymphomes. Le tableau est proche de l'hyperparathyroïdie primitive mais avec une PTH basse. L'hypercalcémie peut s'accompagner (cancers de la prostate, du sein) ou non (cancers du poumon, du rein, de la vessie) de métastases osseuses. Il est dû à la

synthèse de PTHrP, un précurseur de peptides actifs communs avec ceux de la PTH, qui peut être dosé (valeur usuelle < 2,5 nmol/mL).

Pseudo-hypoparathyroïdie

Le tableau de la pseudo-hypoparathyroïdie est celui d'une hypoparathyroïdie avec une hypocalcémie mais une PTH élevée, ce qui traduit une résistance à l'action de la PTH. L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright en est la forme la plus habituelle. C'est une maladie familiale à transmission autosomique dominante. Les sujets sont de petite taille, obèses, avec une bradymétacarpie. L'AMPc néphrogénique n'augmente pas après administration d'hormone parathyroïdienne synthétique (ce qui démontre la résistance à l'hormone).

Points clés

- Hypercalcémie :
 - avec PTH élevée, il s'agit d'une hyperparathyroïdie primaire ;
 - avec PTH basse, il s'agit d'une hypercalcémie maligne.
- Hypocalcémie :
 - avec PTH élevée, il s'agit soit d'une insuffisance rénale et, dans ce cas, la phosphorémie est élevée, soit d'une carence en vitamine D et dans ce cas la phosphorémie est basse ;
 - avec PTH basse, il s'agit d'une hypoparathyroïdie (beaucoup plus rare).

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE VITAMINE D

POUR MÉMOIRE

La vitamine D ou calciférol est apportée par l'alimentation (20 % de la vitamine D), sous la forme de provitamines liposolubles : la vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale et la vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine animale. Mais pour l'essentiel (80 % de la vitamine D), elle est synthétisée dans la peau sous l'influence des rayons UV du soleil. Cette synthèse dépend de l'ensoleillement, des habitudes vestimentaires, de l'état de la peau. La pigmentation cutanée (noirs), le vieillissement cutané réduisent la synthèse de vitamine D.

Quelle que soit son origine, la vitamine D s'accumule dans le foie où elle subit une première hydroxylation qui conduit au 25-hydroxycholécalciférol ou 25-OH-D3 ou calcidiol. Une seconde hydroxylation a lieu dans le rein et donne le 1,25-dihydrocholécalciférol ou 1,25-OH_2-D3 ou calcitriol qui constitue la forme active de la vitamine D.

La vitamine D se comporte comme une hormone. Elle permet l'absorption intestinale du calcium et diminue son élimination urinaire. Elle fixe le calcium sur l'os à

dose physiologique (calciférol = qui porte le calcium) mais le libère à forte dose, provoquant une hypercalcémie.
C'est le calcidiol ou 25-OH-D3, forme circulante prépondérante, qui est dosé dans le sérum. Le dosage du 1,25-OH_2-D3 ou calcitriol est possible mais n'est utile que dans des cas particuliers (dans une sarcoïdose par exemple).

Vitamine D : valeurs usuelles

- Les valeurs normales ont fait l'objet de discussions. Un consensus se dégage actuellement pour placer les valeurs seuils au niveau où la concentration de vitamine D ne déclenche pas d'hyperparathyroïdie secondaire soit pour la 25-OHD3 : 20 à 60 ng/mL.
- Les valeurs usuelles dépendent de l'ensoleillement (elles sont plus faibles dans le nord de la France que dans le sud) et de variations saisonnières (concentrations plus faibles en hiver qu'en été).
- Facteur de conversion : 1 nmol/L = 0,40 ng/mL.

CLINIQUE

Hypovitaminose D

L'hypovitaminose D résulte soit d'un trouble de l'absorption de la vitamine (maladie cœliaque, maladies intestinales inflammatoires, résections iléales étendues, etc.), soit d'un manque d'exposition solaire. Sont particulièrement exposées les personnes très âgées, les personnes à peau foncée ou noire, les enfants nourris au sein (le lait maternel contient peu de vitamine D). L'insuffisance en vitamine D est parfois liée à une hépatite chronique (la première hydroxylation en D3 ne se fait pas), à un traitement par les anticonvulsivants ou à une grande obésité.
La carence vitaminique entrave l'absorption calcique, d'où une hypocalcémie (avec hypocalciurie) qui stimule la sécrétion de PTH laquelle provoque une augmentation de la résorption osseuse. C'est la principale conséquence de l'hypovitaminose D. En se fondant sur le niveau de cette réaction, divers degrés d'insuffisance ont été définis :

- entre 20 et 10 ng/mL, le déficit peut être qualifié de léger, la PTH étant peu augmentée ;
- entre 10 et 5 ng/mL, la PTH augmente de plus de 30 % et le remodelage osseux est important, on parle de carence ;
- au-dessous de 5 ng/mL se produit un rachitisme chez l'enfant, une ostéomalacie chez l'adulte.

Rachitisme

La concentration de vitamine D est effondrée dans le rachitisme commun du nourrisson qui se traduit par un retard du développement moteur, un retard de fermeture des fontanelles, des bourrelets métaphysaires.
Il est actuellement prévenu par l'enrichissement de certains aliments en vitamine D (Grande-Bretagne, États-Unis) ou la prescription médicale de vitamine D (France).

Ostéomalacie

Chez l'adulte, l'ostéomalacie s'observe pour des concentrations de vitamine D inférieures à 10 ng/L (25 nmol/L). Elle se traduit par des douleurs osseuses, une asthénie musculaire, des fissures de Looser-Milkman.

Hypervitaminoses D

Elles résultent toujours de la prise de doses médicamenteuses excessives.
Il n'y a pas de surdosage dû à une alimentation trop riche en vitamine D (les teneurs sont trop faibles) ou à une exposition solaire importante (la synthèse endogène est régulée en fonction des besoins).
L'intoxication se traduit par des nausées, des crampes, une polyurie, une forte hypercalcémie avec hypercalciurie, hypophosphatémie et hyperphosphaturie.

Remarque

La posologie de la vitamine D est parfois donnée en unités internationales (UI) plutôt qu'en microgrammes (µg). Pour s'y retrouver, il suffit de savoir que 1 µg (1 millionième de gramme) équivaut à 40 UI. Les autorités sanitaires françaises estiment à 200 UI de vitamine D par jour la couverture optimale en vitamine D.

CHAPITRE

9

Maladies auto-immunes

PLAN DU CHAPITRE

- COMPRENDRE LES MALADIES AUTO-IMMUNES
- RECONNAÎTRE UN LUPUS (ANTICORPS ANTI-ADN NATIF)
- INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES
- DÉTECTER UN SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

COMPRENDRE LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Certaines affections sont qualifiées d'auto-immunes car elles résultent de l'activation du système immunitaire contre des constituants du soi. Normalement, le système immunitaire respecte les cellules de son propre organisme : il distingue « le soi » du « non-soi ». Mais il arrive qu'il commette des erreurs et s'attaque à des tissus de l'organisme qu'il prend, à tort, pour étrangers. Il en résulte une maladie auto-immune.

Les maladies auto-immunes sont nombreuses (plus de quatre-vingts !). Elles constitueraient la troisième cause de morbidité en Europe et aux États-Unis. Elles semblent en recrudescence dans ces pays depuis quelques années.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les causes des maladies auto-immunes sont mal connues.

On connaît quelques gènes prédisposant aux maladies auto-immunes en général et d'autres impliqués dans le développement de maladies auto-immunes spécifiques.

Outre les facteurs génétiques, encore très mal connus, des facteurs environnementaux entrent certainement en jeu et pour expliquer la fréquence des maladies auto-immunes dans les sociétés occidentales, on invoque l'augmentation de l'incidence des infections virales, l'usage répandu de toxiques, la forte consommation de médicaments.

On sait aussi que des bactéries ou des virus sont susceptibles de déclencher une maladie auto-immune par mimétisme moléculaire : ils provoquent au début une réponse immunitaire normale mais celle-ci est détournée vers certaines cellules du patient ayant avec l'agent infectieux des séquences moléculaires communes.

Les auto-anticorps (les anticorps dirigés contre « le soi ») qui caractérisent les maladies auto-immunes sont très nombreux : anticorps antinucléaires dirigés contre des constituants du noyau, anticorps antitissus (anti-îlots de Langerhans, antimuscle lisse), anticorps antirécepteurs (de la TSH, de l'acétylcholine), anti-Rhésus, anti-enzymes du cytoplasme des polynucléaires, anti-IgG, etc.

CLINIQUE

Les maladies auto-immunes sont habituellement classées en maladies auto-immunes spécifiques d'organe au cours desquelles un seul organe est atteint et maladies auto-immunes systémiques frappant plusieurs organes.

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Parmi les *maladies auto-immunes spécifiques d'organe* figurent le diabète sucré de type 1 (îlots endocrines du pancréas), la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Basedow

(thyroïde), la maladie de Biermer (estomac), la maladie d'Addison (corticosurrénales), les hépatites auto-immunes, la cirrhose biliaire primitive (foie), la maladie de Crohn (tube digestif), le syndrome de Guillain-Barré (nerfs périphériques et leurs racines).

Maladies auto-immunes systémiques

Au groupe des *maladies auto-immunes systémiques* appartiennent le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie systémique, le syndrome des anticorps antiphospholipides.

- Le lupus érythémateux disséminé qui doit son nom à l'érythème qui prend la forme d'un « loup » sur le visage est une maladie très polymorphe associant des lésions cutanées, des arthrites, des troubles neuropsychiatriques cardiaques et pleurs pulmonaires. L'affection est due à la production d'auto-anticorps dirigés contre de nombreux antigènes la plupart présents dans les noyaux cellulaires. L'évolution se fait par poussée. Chez un tiers des patient(e)s environ, l'apparition d'une glomérulonéphrite lupique compliquée d'une insuffisance rénale chronique grève le pronostic.
- Le syndrome de Gougerot-Sjögren, caractérisé par une infiltration lymphoïde des glandes lacrymales et salivaires, est responsable d'une sécheresse buccale et oculaire caractéristique. Des arthrites, un syndrome de Reynaud, une thyroïdite, des polynévrites peuvent s'y associer.
- La sclérodermie systémique se traduit par un syndrome de Reynaud souvent grave, par une sclérose cutanée frappant le tronc, le visage et les doigts. Les odontologistes connaissent bien cette maladie qui réduit l'ouverture de la bouche et dessèche les gencives. Elle se complique dans les trois quarts des cas d'une atteinte digestive prédominant sur l'œsophage et l'estomac et/ou d'une pneumonie interstitielle chronique évoluant lentement vers l'insuffisance respiratoire.
- Le syndrome des antiphospholipides se traduit par des thromboses artérielles (cérébrales, cardiaques, rénales) et/ou veineuses et des avortements à répétition. Il doit son nom à la présence d'anticorps auto-immuns antiphospholipides (parmi lesquels des anticoagulants circulants de type lupique) et des anticorps anticardiolipide). Il est fréquemment associé à un lupus.
- La polyarthrite rhumatoïde est une maladie de la femme après la cinquantaine se manifestant au début par une polyarthrite bilatérale et symétrique touchant les poignets et une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes, plus rarement par une mono-arthrite du poignet ou du genou. Dans le sérum sont détectés des auto-anticorps : une immunoglobuline de classe IgM ayant une activité dirigée contre les immunoglobulines G, ou facteur rhumatoïde, des anticorps antipeptides citrullinés. La maladie évolue par poussées au cours desquelles la polyarthrite s'étend, tandis que les articulations initialement atteintes se déforment. Des localisations cardiaques, pulmonaires, cutanées et rénales peuvent également compliquer l'évolution.

Les maladies auto-immunes, en particulier les formes systémiques, évoluent souvent par poussées entrecoupées de phases de rémission. Au cours des poussées peuvent s'installer des lésions engageant le pronostic vital à court ou à long terme ou laissant des séquelles notamment rénales, cardiaques et neurologiques.

TRAITEMENT

Le traitement des maladies auto-immunes cherche à ralentir ou à supprimer la réponse immunitaire pathologique en associant une corticothérapie et des immunosuppresseurs. Les principaux médicaments utilisés sont, outre les corticoïdes, l'hydrox chloroquine (Plaquénil®), le cyclophosphamide (Endoxan®), le méthotrexate, l'azathioprime (Imurel®), et plus récemment le mycophénolate mofétil (Cellcept®).
Ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires. Aussi sont-ils utilisés dans les formes systémiques potentiellement sévères. Ils contrôlent les poussées mais permettent rarement une guérison définitive.

RECONNAÎTRE UN LUPUS (ANTICORPS ANTI-ADN NATIF)

POUR MÉMOIRE

Les auto-anticorps anti-ADN natif (ADNn) ou double brin sont associés au lupus érythémateux disséminé.
Trois méthodes permettent de les détecter :

- le test de radio-immunologique de Farr, méthode de référence mais nécessitant un produit radio-actif, l'ADN marqué ;
- l'immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ;
- les tests Elisa.

Ac anti-ADNn valeurs usuelles

Les seuils de sensibilité diffèrent selon la méthode utilisée :

- test de Farr : > 10 UI/mL ou > 20 % d'ADN précipité ;
- IFI sur *Critidia* : > 1/20 (en dilution de sérum utilisé) ;
- Elisa : dépendent du réactif utilisé. En général > 1/30.

CLINIQUE

- Les anticorps anti-ADN natif double brin sont présents dans le sérum de 50 à 80 % des patients souffrant de lupus systémique. Ils sont moins spécifiques que les anticorps anti-Sm mais plus fréquents et figurent parmi les critères de diagnostic du lupus de l'*American College of rhumatology*.

- Les titres les plus élevés, souvent associés à une cytopénie (anémie hémolytique, lymphopénie, thrombopénie) et une hypocomplémentémie, correspondent aux formes polyviscérales et aux formes avec atteinte rénale, les titres les moins élevés aux formes articulaires et cutanées. Le test reste négatif dans les lupus médicamenteux.
- Très rares chez le sujet sain les ac. anti-ADNn ne sont pas spécifiques du lupus. Ils s'observent dans d'autres maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, hépatites chroniques auto-immunes notamment.

INTERPRÉTER LA PRÉSENCE D'ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

POUR MÉMOIRE

Les anticorps antinucléaires (AAN ou ANA pour *antinuclear antibodies*) ou facteurs antinucléaires (FAN) sont des auto-anticorps reconnaissant des antigènes des noyaux cellulaires. Ils sont présents dans le sérum des malades atteints de maladies auto-immunes systémiques, essentiellement le lupus érythémateux disséminé (LED), la sclérodermie systémique et des maladies rares comme la polymyosite–dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren isolé, le syndrome de Sharp (connectivite mixte).

RECHERCHE

La recherche des AAN se fait en immunofluorescence indirecte (IFI) sur des lames où sont fixées des cellules tumorales humaines en culture (cellules HEp-2) dont le noyau contient l'essentiel des antigènes nucléaires humains.
Des dilutions progressives du sérum du malade déterminent le titre de l'anticorps. La valeur seuil habituellement retenue est de 1/80.
L'IFI nécessite une lecture au microscope à fluorescence. Elle est rendue plus facile par des automates de préparation des lames qui réalisent les incubations, les lavages et la dilution des échantillons.
La fluorescence obtenue a un aspect différent selon la nature des antigènes nucléaires reconnus. Bien qu'il soit examinateur dépendant, cet aspect est précisé dans le résultat : fluorescence périphérique (Ac anti-ADN natifs), homogène ou mouchetée (Ac anti-ENA), nucléolaire (Ac anti-ARN).

IDENTIFICATION DES ANTICORPS

En cas de recherche positive, le type des anticorps est déterminé par des tests spécifiques.

Anticorps anti-ADN natif

Le sérum de 90 % des patients atteints de LED contient des anticorps antinucléaires à un titre supérieur à 1/160 en IFI. La fluorescence est homogène.

Anticorps anti-antigènes solubles (anticorps anti-ENA)

Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (ou ENA pour *extractible nuclear antigen*) reconnaissent des composés solubles du noyau. Leur nomenclature, très hétérogène, repose tantôt sur :

- la nature chimique de l'antigène contre lequel ils sont dirigés : anticorps anti-RNP (antiribonucléoprotéines) ;
- la maladie à laquelle ils sont associés : anticorps anti-SS-A ou anti-SS-B ;
- le nom du patient qui a permis de les décrire : anticorps anti-Sm.

Pour les détecter, (généralement en Elisa), les laboratoires utilisent des panels de références associant plusieurs antigènes. Le tableau 9.1 indique les principales associations des anticorps le plus souvent recherchés.

Tableau 9.1
Principaux anticorps anti-nucléaires

Anticorps	Maladie associée
Anti-ADN natif	Lupus érythémateux disséminé (LED) +++
Anti-Sm	LED (spécifique mais peu sensible : 10 %)
Anti-SSA	Gougerot-Sjögren (50 %), LED
Anti-SSB	Gougerot-Sjögren (80 %)
Anti-RNP	Connectivite mixte, LED
Anticentromère	Syndrome CREST (sclérodermie)
Anti-Scl 70 (topo-isomérase I)	Sclérodermie diffuse
Anti-Jo1	Dermatomyosite, polymyosite
Anti-histones	Lupus induit

La prévalence des Ac antinucléaires augmente avec l'âge. Après 60 ans, des titres supérieurs à 1/80 sont fréquemment présents chez des patients indemnes de toute affection auto-immune.

Des AAN peuvent être retrouvés, à des titres parfois élevés, dans des maladies auto-immunes spécifiques d'organes (hépatites auto-immunes, thyroïdites, etc.), les vascularites, certains cancers.

Plusieurs médicaments (bêtabloquants, isoniazide, interféron, minocycline, etc.) provoquent la formation d'anticorps antinucléaires avec parfois des signes cliniques de

lupus (lupus induit). Un titre élevé d'anticorps anti-histone contrastant avec un titre faible d'anticorps anti-ADN natif évoque un lupus médicamenteux.

DÉTECTER UN SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

POUR MÉMOIRE

Les anticorps antiphospholipides (aPL) sont des auto-anticorps qui allongent *in vitro* un ou plusieurs tests de coagulation dépendant des phospholipides. Ils sont dirigés contre les phospholipides plaquettaires de la prothrombinase (complexe formé à la surface des plaquettes par le Xa, le Va, les phopholipides, liés entre eux par le calcium). Ils ont d'abord été décrits chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé ou de maladies auto-immunes, mais ils peuvent survenir isolément en dehors d'une affection sous-jacente. Les patients dont le plasma contient un aPL sont exposés à des thromboses artérielles et à des complications obstétricales.
Parmi la vingtaine d'anticorps connus, trois sont recherchés en routine : l'anticorps anticardiolipine (aCL), l'anticorps anti-β2-glycoprotéine 1 (anti-β2-GP1) et l'anticoagulant de type lupique (aCC).

RECHERCHE

- Les anticorps anticardiolipine IgG ou IgM, les anticorps anti-β2-GP1 sont détectés en Elisa.
- Les résultats sont exprimés en unités MPL (IgM) ou GPL (IgG) non standardisées et dont la valeur seuil dépend du réactif utilisé par le laboratoire.
- Un anticoagulant de type lupique est reconnu devant l'allongement du temps de céphaline activée qui est augmenté de plus de 6 s, non corrigé par l'addition d'un plasma normal et corrigé par l'addition de phospholipides (*cf.* temps de céphaline, activé p. 216). Le résultat est parfois rendu sous forme d'un indice de Rosner calculé après trois mesures du TCA (positif si supérieur à 15).

Valeurs usuelles des aPL

En Elisa :

- Ac anticardiolipides (IgG) 0 à 15 U-GPL/mL ;
- Ac anticardiolipides (IgM) 0 à 15 U-MPL/mL ;
- AC anti-β2-glycoprotéine 1 (IgG) 0 à 15 U-GPL/mL ;
- Ac anti-β2-glycoprotéine 1 (IgM) 0 à 15 U-MPL/mL.

CLINIQUE

Des aPL peuvent être découverts au cours d'un bilan de l'hémostase (préopératoire par exemple) ou devant une sérologie syphilitique dissociée : VDRL positif, TPHA négatif (la cardiolipine, complexe de différents phospholipides et de calcium, sert d'antigène pour le VDRL et en présence d'aCL le test VDRL se positive).

Sinon, ils sont recherchés devant la survenue paradoxale (paradoxale puisque les aPL sont des anticoagulants), chez la femme jeune, de thromboses artérielles (cérébrales cardiaques rétiniennes) ou veineuses (membres inférieurs), capillaires (cutanées) ou placentaires (avortements spontanés).

Le diagnostic de SAPL est porté lorsque :

- sont survenues soit des thromboses artérielles, veineuses ou microvasculaires, soit des complications de la grossesse (mort fœtale, avortements précoces, prématurité) ;
- sont détectés dans le sang à deux reprises séparées d'au moins 6 semaines soit des anticorps anticardiolipine et/ou anti-β2-glycoprotéine 1, soit un anticoagulant circulant de type lupique.

Dans un tiers des cas environ, un SAPL survient dans le cadre d'un lupus systémique.

CHAPITRE

10

Diabète sucré

PLAN DU CHAPITRE

- COMPRENDRE LE DIABÈTE SUCRÉ
- DIAGNOSTIQUER UN DIABÈTE SUCRÉ
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE
- RECHERCHER DES CORPS CÉTONIQUES DANS LES URINES ET LE SANG
- INTERPRÉTER UNE MICRO-ALBUMINURIE (MICROPROTÉINURIE)
- INTERPRÉTER UNE HYPOGLYCÉMIE DE L'ADULTE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU PEPTIDE C

Analyses de laboratoire en odontostomatologie
© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

COMPRENDRE LE DIABÈTE SUCRÉ

Le diabète sucré est un ensemble d'anomalies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, soit des deux à la fois. L'hyperglycémie chronique se complique à la longue de lésions atteignant les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

DIFFÉRENTS DIABÈTES

La classification de l'Association américaine du diabète (ADA), universellement adoptée depuis 1997, distingue les diabètes de type 1 et les diabètes de type 2 :

- dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie est due à une carence absolue en insuline, secondaire à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans ;
- dans le diabète de type 2, la carence en insuline est relative et l'hyperglycémie est liée à l'association, dans des proportions variables, d'une insulinorésistance et d'une insuffisance de production d'insuline.

Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est divisé en deux sous-types, le diabète de type 1 auto-immun et le diabète idiopathique :

- dans le diabète de type 1 auto-immun (90 % des diabètes de type 1) la destruction des cellules bêta est due à un processus auto-immun dont témoigne la présence dès la phase préclinique de la maladie, d'auto-anticorps dirigés contre divers constituants des îlots de Langerhans :
 - il se développe chez des patients génétiquement prédisposés (certains gènes sont connus comme les gènes DQA et DQB du système HLA, d'autres restent à découvrir),
 - survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans. La destruction des cellules bêta peut être rapide (enfants et adolescents) ou lente (adultes). D'autres maladies auto-immunes peuvent s'y associer ;
- le diabète de type 1 idiopathique plus rare (10 à 15 % des diabètes de type 1) se développe en l'absence d'auto-anticorps décelables. Chez les Africains, il se traduit parfois par une acidocétose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est plus nécessaire.

Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (90 % des diabétiques en France) associe une insulinorésistance dominante et une insulinopénie relative. Au début de son évolution, les concentrations d'insuline circulante sont élevées (conséquence de l'insulinorésistance). Puis

l'insulinosécrétion diminue progressivement et devient parfois très faible au point de nécessiter un traitement insulinique.
L'obésité joue un rôle majeur dans la genèse de l'insulinorésistance du diabète de type 2. Elle est fréquemment associée à une hypertension artérielle, une hypertriglycéridémie.

Diabète de type MODDY

Les diabètes de type MODY *(maturity-onset diabetes of the young)* ont été séparés du diabète de type 2 en raison de leurs caractéristiques génétiques. Apparaissant avant l'âge de 25 ans, ils se caractérisent par une hyperglycémie sans cétose, une insulinopénie et une transmission autosomique dominante.

Diabète de type gestationnel

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose conduisant à une hyperglycémie diagnostiquée pour la première fois au cours de la grossesse entre la 24e et la 28e semaine d'aménorrhée et disparaissant après l'accouchement. Il expose la mère au risque d'hypertension artérielle gravidique, le fœtus à la macrosomie, à la détresse respiratoire et l'hypoglycémie néonatales.

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique

Chez l'enfant le diabète de type 1 se traduit par l'apparition d'une polydipsie, d'une polyurie et d'un amaigrissement d'installation brutale précédant une acidocétose avec des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, nécessitant un traitement rapide.
Chez l'adulte, l'évolution est plus lente ; le diabète survient chez un patent sans surpoids, sans hypertension, sans hyperlipidémie. La cétose est plus rarement révélatrice.
Le diabète de type 2 reste longtemps asymptomatique. Il est habituellement découvert, parce qu'il est recherché systématiquement, chez un adulte ayant passé la quarantaine, souffrant d'un excès pondéral, d'une hypertension artérielle, ou présentant une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie ou à l'occasion d'un bilan de santé.

Diagnostic biologique

Le diagnostic de diabète sucré est porté sur une glycémie plasmatique à jeun > 1,26 g/L (7 mmol/L) ou > 2 g/L (11,1 mmol/L), quelle que soit l'heure du prélèvement, en présence de symptômes cliniques (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma).
Une glycémie à jeun modérément augmentée (> 1,1 g/L mais < 1,26 g/L) est qualifiée de « glycémie à jeun anormale » *(impaired fasting glycemia)*, état qui indique un trouble de la régulation glycémique sans qu'on puisse le qualifier de diabète.

COMPLICATIONS

Un diabète sucré expose à de nombreuses complications. Certaines sont des complications métaboliques aiguës. Les complications chroniques sont de deux sortes :

- la macro-angiopathie se manifeste par une athérosclérose généralisée et précoce ;
- la micro-angiopathie touche l'œil, les reins et les nerfs.

Complications métaboliques

L'*acidocétose* avec hyperglycémie traduit un déficit sévère en insuline. Elle complique le diabète de type 1. L'acidocétose peut révéler le diabète ou survenir à l'occasion d'une erreur thérapeutique ou d'une complication intercurrente. Le diagnostic en est porté sur l'existence d'une polypnée (qui tend à limiter l'acidose), d'une odeur acétonique de l'haleine et sur la présence dans les urines d'une forte glycosurie et d'une acétonurie reconnues au moyen de bandelettes réactives. Le traitement qui associe une réhydratation et une insulinothérapie intraveineuses évite l'évolution autrefois mortelle vers le coma. Le plus souvent, le pronostic est bon.

Le *coma hyperosmolaire* concerne surtout le diabétique âgé, atteint d'un diabète de type 2. C'est une grande déshydratation avec troubles de la conscience. Le diagnostic repose sur l'hyperosmolarité sanguine avec hypernatrémie et sur une hyperglycémie supérieure à 6 g/L sans cétose. La mortalité est élevée, de l'ordre de 50 %.

L'*acidose lactique*, rare, est souvent due à une erreur thérapeutique au cours d'une insuffisance rénale, ou hépatique. Elle se manifeste par une acidose métabolique sans cétose avec hyperglycémie modérée. Elle est grave et sa mortalité est élevée.

L'*hypoglycémie* est une complication fréquente. Ses symptômes doivent être connus :

- pâleur, transpiration, tachycardie ;
- fatigabilité, troubles de l'humeur, diplopie (le sujet « voit double ») ;
- convulsion, agitation psychomotrice, signes évoquant une ivresse alcoolique aiguë ;
- coma.

Dans le diabète de type 1, elle est due à un surdosage en insuline au regard du régime alimentaire et de l'activité physique. Dans le diabète de type 2, elle est due à une association médicamenteuse malencontreuse.

Le traitement de l'hypoglycémie repose sur l'administration de sucre sous plusieurs formes :

- boissons sucrées, morceaux de sucre si le patient est conscient ;
- perfusion intraveineuse de glucosé à 30 % si le patient est inconscient ;
- injection IM de glucagon, sauf en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant.

Atteinte des gros vaisseaux (macro-angiopathie)

Le diabète multiplie par deux ou trois le risque d'*accidents cardiovasculaires* : angine de poitrine, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs, accidents

vasculaires cérébraux. Ils sont d'autant plus fréquents et graves que sont présents un ou plusieurs facteurs de risque : obésité, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme. Ils causent les trois quarts des décès chez le diabétique.

Atteinte des petits vaisseaux (micro-angiopathie)

La *rétinopathie diabétique* est l'une des principales complications du diabète et le diabète est devenu la première cause de cécité dans le monde occidental. Près de la moitié des diabétiques présentent une rétinopathie après 15 ans d'évolution et 8 % d'entre eux ont une forme grave. Le contrôle strict de l'équilibre glycémique et de la pression artérielle cherche à la prévenir mais n'y parvient pas toujours. Au début, la rétinopathie diabétique n'est reconnue qu'à l'angiographie fluorescéinique. À un stade plus évolué de rétinopathie proliférante (10 % des diabétiques environ), la prolifération de néovaisseaux fragiles provoque des hémorragies rétiniennes, des décollements de rétine, un glaucome.

La *néphropathie diabétique* se traduit par une protéinurie, une tendance à l'hypertension artérielle et enfin une détérioration progressive de la fonction rénale. L'insuffisance rénale chronique atteint à long terme la moitié des diabétiques de type 1. La néphropathie diabétique se révèle par une micro-albuminurie (0,03 à 0,3 g/j d'albumine urinaire) qui doit être recherchée systématiquement à intervalles réguliers car elle implique un réglage fin du traitement insulinique et un traitement antihypertenseur bien conduit.

La *neuropathie diabétique* frappe aussi bien les nerfs périphériques que le système neurovégétatif.

La neuropathie périphérique touche les membres inférieurs ; elle se traduit par des douleurs et des troubles de la sensibilité à la chaleur et à la douleur. La neuropathie se complique d'ostéo-arthropathie (pied cubique) et de maux perforants (ulcérations cutanées chroniques).

L'atteinte du système nerveux végétatif se traduit par des troubles digestifs (gastroparésie, diarrhée), urinaires (troubles de la vidange vésicale), génitaux (impuissance, éjaculation rétrograde), vasculaires (hypotension orthostatique) et par la disparition des signes adrénergiques des hypoglycémies (pâleur, sueurs, tachycardie…).

Le diabète mal équilibré favorise les infections bactériennes et mycosiques. Sont particulièrement fréquentes : les infections urinaires et les infections cutanées à staphylocoques ou à champignons (mycoses).

Correctement équilibré, un diabète ne complique pas les soins dentaires. Aussi, avant d'intervenir, demandez à votre patient diabétique de prendre, en liaison avec son médecin, les mesures nécessaires pour que ses glycémies soient les plus proches possibles de la normale.

DIAGNOSTIQUER UN DIABÈTE SUCRÉ

POUR MÉMOIRE

Chez le sujet normal, la concentration de glucose dans le sang (glycémie) est maintenue autour de 5,5 mmol/L (à jeun), par un système neuro-humoral complexe. Un diabète sucré se caractérise par une hyperglycémie permanente.

Glycémie : valeurs usuelles

- La glycémie peut être dosée aussi bien sur sang total que sur plasma. La concentration plasmatique est supérieure à celle du sang total (car les globules rouges contiennent peu de glucose).
- À jeun, la glycémie du plasma veineux est de : 3,9 à 5,5 mmol/L (0,70 à 1 g/L). La glycémie à jeun ne s'élève pas avec l'âge (au plus de 0,1 mmol par décennie après 50 ans).
- Deux heures après le début d'un repas, la glycémie du plasma veineux est inférieure à 1,40 g/L, soit 7,8 mmol/L. Elle augmente, après 50 ans, de 0,55 mmol/L (0,10 g/L) par décennie.
- Chez la femme enceinte, la glycémie à jeun est plus basse : < 5 mmol/L. La glycémie postprandiale doit rester inférieure à 6,7 mmol/L (1,20 g/L).
- Facteurs de conversion : g/L × 5,56 = mmol/L *et* mmol/L × 0,18 = g/L.

CLINIQUE

Un diabète peut se révéler par les signes cardinaux que sont la polydipsie, la polyurie, la glycosurie. Si la glycémie est supérieure à 2 g/L (11 mmol/L) à un moment quelconque de la journée, le diagnostic de diabète est aussitôt posé.

Plus souvent le diabète est asymptomatique. En l'absence de signes cliniques, un diabète doit être recherché chez les personnes de plus de 45 ans présentant au moins l'un des facteurs de risque retenus par l'ANAES (2003) :

- excès pondéral > 28 kg/m^2 ;
- hypertension artérielle traitée ;
- cholestérol HDL < 0,35 g/L (0,9 mmol/L) ou triglycérides > 2 g/L (2,3 mmol/L) ;
- antécédent de diabète induit temporaire ou de diabète gestationnel, ou enfant de poids de naissance > 4 kg.

Le diagnostic de diabète repose alors sur les critères de l'Association américaine du diabète (ADA) adoptés par l'OMS en juillet 1998, définissant le diabète sucré par une glycémie à jeun > 7 mmol/L (1,26 g/L), constatée à deux reprises. Ce critère simple d'une glycémie à jeun > 7 mmol/L (1,26 g/L) permet de diagnostiquer facilement le diabète sucré sans recourir à une hyperglycémie provoquée, de reconnaître la maladie au début de son évolution naturelle, donc de dépister précocement ses complications.

Points-clés

Les *critères diagnostiques du diabète sucré* sont :

- les symptômes cliniques de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée) associée à une glycémie casuelle (à un moment quelconque de la journée y compris en postprandial) > 2 g/L (11,1 mmol/L) ;
- ou une glycémie à jeun (8 heures de jeûne au moins) > 1, 26 g/L (7 mmol/L) à deux examens.

La classification de l'ADA distingue les diabètes de type 1 (10 % des cas de diabète environ) et les diabètes de type 2 (90 % des cas environ) :

- dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie est due à une carence absolue en insuline, secondaire à la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans ;
- dans le diabète de type 2, l'hyperglycémie est liée à l'association, à des degrés divers, d'une insulinorésistance et d'une insuffisance de production d'insuline.

Toujours selon l'ADA, une glycémie à jeun modérément augmentée (> 1,1 g/L mais < 1,26 g/L) est qualifiée de « glycémie à jeun anormale » *(impaire basting glycémie)*, état qui indique un « trouble de la régulation glucidique ». Cette catégorie a remplacé l'ancienne « intolérance au glucose » reconnue à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée (HGPO). Elle implique un risque augmenté de diabète et de maladie cardiovasculaire.

Le dépistage de diabète gestationnel (*cf.* page 159) repose sur un test d'O'Sullivan, consistant à doser la glycémie veineuse 1 heure après l'ingestion de 50 g de glucose, que la femme soit à jeun ou non. Le dépistage est considéré comme positif si la glycémie est supérieure 1,40 g/L (7,8 mmol). En cas de dépistage positif, il est pratiqué une hyperglycémie provoquée avec 100 g de glucose (consensus français).

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE

POUR MÉMOIRE

Le glucose plasmatique se fixe sur toutes les protéines – y compris l'hémoglobine – selon une réaction non enzymatique, la glycation. Cette réaction, dont l'intensité est proportionnelle à la glycémie, est un processus continu qui se poursuit pendant toute la vie du globule rouge.

L'hémoglobine glyquée HbA1c est le produit de la fixation du glucose sur l'hémoglobine A1 (HbA1) qui constitue 98 % de l'hémoglobine chez l'adulte. HbA1c

est stable. C'est elle qui est mesurée, car elle reflète la glycémie moyenne des 3 mois précédents (correspondant à la durée de vie moyenne d'un globule rouge : 120 jours).

Hémoglobine glyquée : valeurs usuelles

- Chez l'adulte sain : 4 à 6 % de l'hémoglobine totale.
- Les résultats ne sont modifiés ni par le jeûne, ni par l'exercice physique, ni par la prise récente de glucose.
- L'hémoglobine glyquée augmente légèrement avec l'âge.

CLINIQUE

Dépistage du diabète sucré

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est maintenant recommandé pour dépister le diabète sucré. Il est plus fiable que celui de la glycémie à jeun qui dépend de la compliance du patient vis-à-vis du jeûne et refléterait mieux le risque de complications vasculaires dues au diabète.

Le seuil retenu par les experts (Association américaine du diabète et *European Association for the study of diabetes*) est de 6,5 %.

Il est recommandé, pour ce dépistage, de ne pas demander à la fois un dosage de l'hémoglobine glyquée et un dosage du glucose à jeun (ou post-charge glucosée).

Contrôle du diabète sucré

La Haute Autorité de santé (HAS) propose de doser l'hémoglobine glyquée tous les 4 mois dans les diabètes de type 2. L'objectif est de se tenir le plus près possible des taux du sujet normal, c'est-à-dire de rester en dessous de 7 %. « Soyez sous le sept » recommandent les diabétologues.

Lorsque le diabète est mal équilibré, les taux d'hémoglobine glyquée se situent entre 8 et 12 %. Lorsque l'HbA1c est supérieure à 8 % à deux prélèvements successifs, il est recommandé de modifier le traitement. Sauf urgence, il est préférable de différer une intervention de chirurgie buccale ou des soins odontologiques importants tant que l'hémoglobine glyquée reste supérieure à 8 %.

Hémoglobine glyquée et athérosclérose

Une hémoglobine glyquée < 6,5 % fait partie des objectifs de prévention secondaire de l'athérosclérose chez les patients à haut risque cardiovasculaire (Afssap).

Remarques

- Le vieux terme d'hémoglobine glycosylée est impropre car il fait référence à une réaction enzymatique.
- L'insuffisance rénale majore l'hémoglobine glyquée.
- Le dosage de l'hémoglobine A1c est impossible chez les patients atteints d'une hémoglobinopathie homozygote qui n'ont pas d'hémoglobine A1.
- L'hémoglobine glyquée est difficile à interpréter chez les patients porteurs d'une hémoglobinopathie à l'état hétérozygote, chez lesquels le pourcentage d'hémoglobine A1 est diminué. Préférer le dosage de la fructosamine.

RECHERCHER DES CORPS CÉTONIQUES DANS LES URINES ET LE SANG

POUR MÉMOIRE

Les « corps cétoniques » (l'acétone et deux acides cétoniques, l'acide acéto-acétique et l'acide β-hydroxybutyrique) sont le produit du métabolisme intrahépatique des acides gras libérés par la lipolyse des tissus adipeux et de certains acides aminés dits « cétoformateurs ». Ce sont des substrats énergétiques utilisables par les muscles et le cerveau qui permettent de pallier le déficit en glucose lorsque celui-ci ne peut être utilisé comme source suffisante d'énergie (jeûne, déficit en insuline).

Au pH du plasma, ces acides sont totalement ionisés. Lorsque la production de corps cétoniques est très importante et dépasse les possibilités d'élimination rénale, il se produit une inondation de l'organisme par les ions hydrogène : une acidose.

Les corps cétoniques se recherchent dans les urines au moyen de comprimés ou de bandelettes réactives : Acetest®, Kétodiastix®, Kétodiabur® (ces réactifs peuvent également être utilisés pour rechercher les corps cétoniques dans une goutte de plasma diluée de 1/2).

Des appareils d'autosurveillance sont maintenant commercialisés qui permettent de mesurer à la fois, sur une goutte de sang capillaire, la glycémie et la cétonémie.

Corps cétoniques : valeurs usuelles

- Urines : normalement les urines ne contiennent pas de corps cétoniques. Les réactions positives sont exprimées en +. Les correspondances entre + et mmol sont les suivantes (résultats exprimés en acide acéto-acétique) :
 - réaction positive (+) : 0,10 à 0,30 g/L (1 à 3 mmol) ;
 - réaction positive (+ +) : 0,30 à 0,80 g/L (3 à 8 mmol) ;
 - réaction positive (+ + +) : > 0,80 g/L (8 mmol).
- Sang capillaire (3-β-OHB) : cétonémie capillaire < 0,6 mmol/L.

CLINIQUE

Diabète sucré

La présence de corps cétoniques dans les urines (et/ou dans le sang) traduit une carence en insuline. C'est un élément majeur de la surveillance du diabète de type 1 et de tout diabète insulinotraité.
Chez le diabétique, il est souhaitable de rechercher les corps cétoniques dans les urines en cas de douleurs abdominales, de nausées (signes précurseurs d'acidocétose), de stress (avant une intervention odontologique importante) et chaque fois que la glycémie (mesurée au laboratoire ou avec un appareil d'autosurveillance) dépasse 14 mmol/l (2,5 g/L).
L'association d'une glycémie > 14 mmol/L et d'une cétonémie capillaire > 0,6 mmol/L implique l'injection supplémentaire d'insuline rapide ou d'un analogue rapide de l'insuline puis l'augmentation des doses journalières d'insuline. Il faut également assurer un apport suffisant de glucides au cours des repas.
Une cétonémie > 3 mmol/L indique une acidocétose et impose une hospitalisation d'urgence.

Cétose de jeûne et alcoolique

Un jeûne prolongé, une exposition au froid, un régime type Dunkan strictement suivi, un sevrage de l'alcool chez un patient dénutri augmentent la production de corps cétoniques et peuvent être à l'origine d'une cétose. Dans ces cas, il n'y a pas de glycosurie. C'est l'acide bêta-hydroxybutyrique (β-OHB) qui prédomine dans les urines. Les bandelettes réactives (qui détectent mal l'acide β-OHB) peuvent sous-estimer la cétonurie.

Vomissements acétoniques de l'enfant

Chez les enfants dont les réserves glycogéniques sont réduites, le jeûne, les états fébriles augmentent l'oxydation des acides gras et une cétose (vomissements acétoniques de l'enfant). La cétonémie est élevée et s'accompagne de cétonurie, mais la glycémie est normale.

Maladies métaboliques

Des cétoses sont présentes au cours de diverses maladies métaboliques congénitales normo- ou hypoglycémiques : glycogénose de type I, hyperlactacidémies congénitales, etc.

INTERPRÉTER UNE MICRO-ALBUMINURIE (MICROPROTÉINURIE)

POUR MÉMOIRE

La présence dans les urines de faibles quantités d'albumine, inférieures à la protéinurie que détectent les bandelettes réactives (300 mg/24 h) mais supérieures à celles de la protéinurie physiologique (30 mg/24 h), est un marqueur de néphropathie débutante particulièrement chez le diabétique et l'hypertendu.

Le terme de micro-albuminurie fait référence à la petite quantité de l'albumine et non à sa taille ce qui prête à confusion. Sans doute vaudrait-il mieux parler de pauci-albuminurie.

Micro protéinurie : valeurs usuelles

Une micro-albuminurie se définit par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24 h ou entre 20 et 200 µg/min.

CLINIQUE

La micro-albuminurie est un marqueur prédictif de néphropathie, notamment chez le diabétique et en cas d'hypertension :

- chez le diabétique de type 1 ou de type 2, une micro-albuminurie fait craindre une néphropathie dans les dix années suivantes (risque × 20) ;
- chez le diabétique de type 2, une micro-albuminurie est un facteur de risque cardiovasculaire ;
- chez l'hypertendu, diabétique ou non, une micro-albuminurie est un facteur de risque de maladie coronaire (risque × 4).

INTERPRÉTER UNE HYPOGLYCÉMIE DE L'ADULTE

RAPPELS

Chez l'adulte, l'hypoglycémie se manifeste par des signes variés, souvent trompeurs traduisant la neuropénie glycémique :

- céphalées, asthénie subite, troubles de la concentration, troubles de la parole, troubles du comportement, hallucinations, pseudo-ébriété ;
- troubles de l'accommodation, diplopie, paresthésies faciales ;
- coma hypoglycémique brutal et convulsivant.

S'y ajoutent inconstamment des manifestations en rapport avec une réaction adrénergique :

- pâleur, sueurs ;
- palpitations, tachycardie.

Points-clés

L'hypoglycémie est confirmée si la glycémie plasmatique veineuse est inférieure à 0,50 g/L (2,75 mmol/L) à jeun, ou lors d'une manifestation clinique de l'hypoglycémie.

CLINIQUE

Hypoglycémies secondaires

L'hypoglycémie complique parfois une gastrectomie, une insuffisance surrénale aiguë, une tumeur maligne mésenchymateuse (thoracique ou abdominale) sécrétrice d'IGF, une insuffisance hépatocellulaire profonde et s'inscrit dans un contexte clinique riche et évident.
Habituellement elle s'observe chez le diabétique à la suite d'une erreur dans le maniement de l'insuline ou des sulfamides hypoglycémiants.

Hypoglycémies primitives isolées

Lorsqu'une hypoglycémie est isolée, apparemment primitive, tout le problème est de savoir si elle traduit un trouble fonctionnel ou une tumeur du pancréas endocrine.

Hypoglycémies fonctionnelles

Parmi les hypoglycémies primitives, les hypoglycémies « fonctionnelles », « post-stimulatives » (ou « réactives postprandiales ») sont les plus fréquentes. Bénignes, elles surviennent, chez des anxieux, entre 2 et 5 heures après un repas, jamais à jeun en fin de nuit, sont rarement inférieures à 2,20 mmol/L et se manifestent par des signes mineurs adrénergiques, exceptionnellement par des troubles neurologiques.

Hypoglycémies organiques

Les hypoglycémies primitives « organiques », très rares, sont dues à une tumeur pancréatique insulinosécrétante, un adénome bénin et unique dans 90 % des cas. Elles provoquent des hypoglycémies profondes inférieures à 2,20 mmol/L survenant en fin de nuit, et se traduisant par des troubles neurologiques. Leur diagnostic nécessite le dosage dans le sang de l'insuline, du peptide C, au cours d'épreuves pratiquées dans des services spécialisés, telle l'épreuve de jeûne de Conn. En cas d'insulinome, l'insulinémie et la C-peptidémie restent élevées au cours de l'épreuve de jeûne tandis que s'effondre la glycémie.

CONDUITE À TENIR EN CAS D'HYPOGLYCÉMIE AU CABINET DENTAIRE

Si le patient est conscient et capable de déglutir

- Il faut lui donner immédiatement 3 ou 4 morceaux de sucre (un morceau pour 20 kg de poids), ou 12,5 cL de jus de fruits ou de coca et lui demander de contrôler la glycémie capillaire (il est recommandé à tout diabétique de venir au cabinet muni de son appareil d'automesure de la glycémie).
- Si la glycémie est inférieure à 0,40 g/L, l'apport glucidique doit être répété.

Si le patient n'est pas conscient ou est incapable de déglutir

- Il faut faire une injection intraveineuse de 2 à 4 ampoules de glucosé hypertonique à 30 % (G 30 %). L'injection doit entraîner un réveil rapide qui sera suivi du contrôle de la glycémie. Si l'hypoglycémie est due à un surdosage en insuline, il est possible de remplacer l'injection IV de sérum glucosé hypertonique par une injection IM ou sous-cutanée d'une ampoule de glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée. C'est plus facile mais le réveil est moins rapide (5 à 10 minutes).
- Attention, le glucagon est formellement contre-indiqué si le diabétique est traité par un sulfamide hypoglycémiant.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU PEPTIDE C

POUR MÉMOIRE

Le peptide C (peptide de connexion) unit les chaînes A et B de l'insuline dans la molécule de pro-insuline que fabriquent les cellules bêta-langerhansiennes du pancréas. La pro-insuline est ensuite scindée en insuline et peptide C qui se trouvent en quantités équimolaires dans le sang. Le peptide C n'est pas métabolisé dans le foie. Il est éliminé dans les urines. Le dosage de ce témoin passif de la sécrétion d'insuline permet d'évaluer l'insulinosécrétion. Chez les diabétiques traités par l'insuline, la production naturelle d'anticorps anti-insuline gêne le dosage de celle-ci. Il peut être remplacé par celui du peptide C qui n'est pas reconnu par les anticorps dirigés contre l'insuline.

Peptide C : valeurs usuelles

- **Dans le sang, les valeurs usuelles sont comprises entre 0,5 et 5 ng/mL (0,2 à 1,7 nmol/L) chez l'adulte.**
- **Ces valeurs basales sont peu discriminatives et le peptide C est généralement dosé avant et après stimulation par le glucagon ou l'arginine. Le taux de base est multiplié par 2 ou 3 chez le sujet normal.**

CLINIQUE

Diabète sucré

Chez le diabétique de type 1, le dosage du peptide C permet d'évaluer la fonction résiduelle des cellules bêta-langheransiennes. Lorsqu'une certaine sécrétion résiduelle d'insuline est conservée l'injection de glucagon double au moins le taux de base du peptide C. Chez le diabétique de type 2, un peptide C diminué et une stimulation par le glucagon inefficace justifient le passage à l'insuline. À l'inverse, un taux de peptide C proche de la normale et une bonne réponse post-stimulative sont autant d'arguments pour arrêter une insulinothérapie jugée un moment nécessaire.

Hypoglycémies

Dans les adénomes langerhansiens (insulinomes), la sécrétion du peptide C n'est pas suppressible par l'hypoglycémie que provoque le jeûne car l'hypersécrétion insulinique est autonome. Au cours de l'épreuve de jeûne, l'insulinémie reste supérieure à la valeur seuil de 3 µUI/mL et le peptide C plasmatique reste élevé alors que s'effondre la glycémie.

Dans les hypoglycémies factices par injections clandestines et inavouées d'insuline, la concentration de peptide C est très basse, freinée par l'hypoglycémie alors que l'insulinémie est élevée.

CHAPITRE

11

Cancers

PLAN DU CHAPITRE

- COMPRENDRE LES MARQUEURS TUMORAUX
- INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE L'ANTIGÈNE CARCINO-EMBRYONNAIRE
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ALPHAFŒTOPROTÉINE
- INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DU CA 15-3
- INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DU CA 19-9
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CA 125
- INTERPRÉTER UN FROTTIS CERVICO-UTÉRIN

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

COMPRENDRE LES MARQUEURS TUMORAUX

Les cellules cancéreuses synthétisent et libèrent en grande quantité dans les liquides biologiques (sang, urines, liquide pleural ou péritonéal) des molécules formées d'ordinaire en petites quantités dans les cellules normales. Ce phénomène peut servir de marqueur du processus tumoral.

Les substances utilisées comme marqueurs sont très diverses. Elles comprennent :

- des molécules normalement présentes uniquement chez le fœtus (antigènes oncofœtaux) comme l'antigène carcino-embryonnaire ou l'alphafœtoprotéine
- des protéines antigéniques comme l'antigène spécifique prostatique (PSA) ;
- des glycoprotéines membranaires appartenant au groupe des mucines comme les carbohydrate antigènes, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 ;
- des enzymes telles l'énolase neurospécifique ;
- des hormones, la thyréoglobuline, l'hormone gonadotrophique chorionique.

Les substances sont décelables par des techniques histologiques appropriées sur les coupes anatomopathologiques et dosables dans le sang par des méthodes immunochimiques.

La mise au point de marqueurs tumoraux a fait l'objet de développements importants sans toutefois aboutir totalement. Un bon marqueur tumoral devrait être à la fois sensible et spécifique[1], refléter la masse tumorale, détecter la tumeur à un stade infraclinique, en indiquer le grade et le pronostic afin de déceler les récidives après traitement. Aucun marqueur ne satisfait à ces critères. Le marqueur tumoral idéal n'existe pas pour le moment.

DÉPISTAGE

Les marqueurs connus ne sont pas adaptés au dépistage des tumeurs malignes dans la population générale en raison de leur faible spécificité et d'une sensibilité insuffisante. Seul le PSA fait exception même si le dépistage systématique du cancer prostatique chez l'homme de plus de 40 ans est régulièrement contesté.

1 La sensibilité exprime l'aptitude du dosage à dépister les malades. Elle est estimée par le pourcentage de valeurs positives chez les malades. La spécificité exprime l'aptitude du dosage à ne reconnaître que les malades à l'exclusion des sujets sains. Elles correspondent au pourcentage de vrais négatifs chez les sujets sains.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cancer reste un diagnostic anatomopathologique porté au terme d'une démarche clinico-radiologique ou opératoire. Les marqueurs tumoraux ne concourent pas à cette démarche sauf le PSA en tant qu'indicateur d'une biopsie prostatique, l'AFP en tant qu'élément de surveillance chez le cirrhotique, et hCG en cas de tumeur testiculaire.

PRONOSTIC

La concentration initiale d'un marqueur tumoral est généralement corrélée à la masse tumorale constituant un élément de pronostic. Toutefois elle ne participe pas forcément aux choix thérapeutiques qui, souvent, dépendent principalement d'autres facteurs.

TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

L'intérêt des marqueurs tumoraux réside surtout dans la surveillance des cancers traités : la réapparition ou la nouvelle augmentation du marqueur témoignant d'une récidive ou d'une métastase.
En matière de surveillance, l'interprétation des concentrations sériques des marqueurs tend à substituer à la notion simple de seuil statistique, celle plus complexe mais plus fiable de cinétique du marqueur. L'arrivée dans les laboratoires de « logiciels de cinétiques », réalisant le tracé automatique des courbes d'évolution des marqueurs tumoraux en fonction du temps (généralement en coordonnées semi-logarithmiques) et le calcul des paramètres dérivés, facilite cette évolution.

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE L'ANTIGÈNE CARCINO-EMBRYONNAIRE

POUR MÉMOIRE

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une protéine fœtale synthétisée dans les six premiers mois de la gestation. Après la naissance, on la trouve au pôle apical des cellules épithéliales du tube digestif mais sa concentration devient très faible dans le sérum. Sa surexpression en cas de cancer colorectal en fait le marqueur de référence de ce cancer.

ACE : valeurs usuelles

- Chez l'adulte : < 5 ng/mL (5 µg/L).
- Un peu plus (7,5 ng/mL) chez les tabagiques.

CLINIQUE

Cancer colorectal

La concentration de l'ACE s'élève particulièrement ou cours des cancers colorectaux. Une valeur supérieure à 25 ng/mL est très fréquente (jusqu'à 90 % des patients dans certaines séries). Cette élévation est assez bien corrélée au degré d'extension du cancer de sorte que le dosage préopératoire de l'ACE peut être utile pour distinguer, parmi les patients sans envahissement ganglionnaire, ceux qui sont à haut risque de récidive. Toutefois même si ce dosage a une valeur pronostique, aucune donnée de la littérature ne suggère son intérêt pour décider d'un traitement adjuvant (Anaes).

L'ACE est le marqueur le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques des cancers colorectaux, surtout s'il est associé au dosage des gamma-GT et à l'échographie hépatique. Une échographie hépatique normale avec une concentration sérique augmentée de l'ACE est une indication à des investigations complémentaires (Ligue contre le cancer).

Autres cancers

L'ACE n'est pas spécifique du cancer colorectal. Des élévations supérieures à 25 ng/mL s'observent dans d'autres adénocarcinomes du tube digestif (œsophage, estomac) ; dans les cancers des bronches, des ovaires, du sein ; dans le cancer médullaire de la thyroïde.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE L'ALPHAFŒTOPROTÉINE

POUR MÉMOIRE

Premier marqueur tumoral à avoir été découvert, l'alphafœtoprotéine (AFP) est une glycoprotéine du sérum fœtal (d'où son nom) que l'on retrouve dans le sang maternel pendant la grossesse et dont le rôle est mal connu. Après la naissance elle disparaît, remplacée par la sérum-albumine et n'est présente ensuite qu'à l'état de trace. Sa réapparition chez l'enfant ou chez l'adulte s'observe dans les cancers du foie et du testicule. Au cours de la grossesse, l'augmentation de la concentration de l'AFP sert de marqueur pour des malformations fœtales du tube neural. Sa diminution est utilisée pour dépister une trisomie 21.

AFP : valeurs usuelles

- Chez l'adulte : < 10 ng/mL (ou 8 UI/mL).
- Chez l'enfant : 10 000 à 100 000 ng/mL à la naissance. Décroissance très rapide en quelques semaines. Les taux de l'adulte sont atteints à la fin de la première année.
- Chez la femme enceinte entre 15 et 18 SA : entre 34 et 58 ng/mL (28 et 48 UI/mL), à la 34e semaine : 200 ng/mL (160 UI/mL).
- Dans le liquide amniotique, la concentration maximum est atteinte vers la 15e semaine (20–50 µg/mL).
- Facteur de conversion : I UI = 1,12 ng.

CLINIQUE

Carcinome hépatocellulaire

- L'AFP est un marqueur de carcinome hépatocellulaire (CHC). Cette tumeur se développe exceptionnellement dans un foie sain. Elle complique presque toujours une hépatopathie chronique (hémochromatose, hépatites B et C notamment) au stade de cirrhose.
- Au cours de la surveillance d'une hépatopathie chronique, le dosage régulier de l'AFP à la recherche d'une élévation entre 200 et 400 ng/mL contribue au diagnostic du CHC. Une concentration d'AFP supérieure à 400 ng/mL en présence d'un nodule hépatique détecté en échographie, affirme pratiquement le diagnostic de CHC.
- Le dosage de l'AFP est un élément de surveillance après exérèse de la tumeur. Le seuil de récurrence clinique est généralement fixé à 100 ng/mL.

Cancers du testicule

- Cancer de l'homme jeune, le cancer du testicule comprend d'une part des séminomes et d'autre part des tumeurs embryonnaires non séminomateuses (choriocarcinomes, terratome).
- Les séminomes n'ont pas de marqueurs spécifiques : l'AFP n'est pas augmentée.
- Des élévations supérieures à 200–400 ng/mL associées à une élévation des β-hCG marquent en revanche les tumeurs non séminomateuses du testicule.
- Le dosage de l'AFP, s'il concourt au diagnostic d'un gros testicule, est surtout important pour le suivi thérapeutique. La guérison ne peut être affirmée que si l'AFP revient à des valeurs usuelles. Toute élévation après traitement évoque une récidive.

Autres cancers

L'AFP est élevée (généralement de façon modérée) dans de nombreux cancers : tératocarcinomes ovariens surtout mais aussi métastases hépatiques, cancers du pancréas, de l'estomac ou des bronches.

Dépistage des malformations fœtales au cours de la grossesse

L'AFP permet le diagnostic anténatal des malformations du tube neural (anencéphalie, spina bifida aperta) par des dosages sur sang maternel et sur le liquide amniotique recueilli par amniocentèse précoce entre la 14e et la 16e semaine de gestation. Ce dosage est indiqué en cas d'antécédents familiaux ou de découverte à l'échographie fœtale d'une anomalie du tube neural. Il montre, en cas d'anomalie, une augmentation de l'AFP modérée (2 ou 3 N) dans le sérum maternel, très importante dans le liquide amniotique.

Associée à celle de la fraction libre d'hCG et de l'estriol non conjugué, entre la 15e et la 18e semaine d'aménorrhée, la mesure de l'alphafœtoprotéine plasmatique permet d'évaluer le risque de trisomie 21, la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Le risque de trisomie est signalé par une diminution significative de l'AFP (associée à une augmentation de l'hCG). Le dosage de ces marqueurs ne permet pas d'établir un diagnostic formel, mais confronté aux résultats de l'échographie à la recherche d'une augmentation de clarté nucale, il permet d'évaluer le risque de trisomie. Ce risque est calculé grâce à un logiciel prenant en compte, outre les valeurs trouvées, l'âge de la femme, son poids, le tabagisme. Lorsqu'il est égal ou supérieur à 1/250, une amniocentèse est proposée.

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DU CA 15-3

POUR MÉMOIRE

Le CA (*carbohydrate antigen*) 15-3 est un marqueur sérique du cancer du sein. C'est une glycoprotéine appartenant à la famille des mucines épithéliales polymorphes ou plus exactement un épitope (déterminant antigénique) de la molécule reconnu par deux anticorps monoclonaux différents mis au point pour son dosage.

CA 15-3 : valeurs usuelles

< 25 U/mL (unités arbitraires).

CLINIQUE

Cancer du sein

- Le CA 15-3 n'est ni assez sensible (il n'est augmenté que dans 30 % des cancers du sein non métastasés), ni suffisamment spécifique *(cf. infra)* pour pouvoir servir au diagnostic précoce encore moins au dépistage du cancer du sein.
- Son dosage lors du bilan d'extension initial d'un cancer du sein fait l'objet de discussions et n'est pas recommandé par la HAS car si l'augmentation de la concentration de CA 15-3 au-delà de 50 U/mL est généralement reconnue comme facteur de pronostic défavorable, son indépendance n'est pas établie par rapport aux éléments qui déterminent la stratégie thérapeutique. Elle est toutefois une incitation à rechercher avec soin des métastases éventuelles.
- Le dosage de l'antigène contribue à la surveillance d'un cancer du sein traité. Il s'élève dans 75 à 90 % des cas de rechutes ou de métastases, sa sensibilité étant plus élevée en cas de métastases osseuses ou pulmonaires que de récidives locales.
- Lors du traitement d'une rechute ou d'une métastase, la baisse du CA 15-3 est l'un des éléments d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Autres tumeurs

On observe des concentrations de CA 15-3 :

- très élevées dans les cancers de l'ovaire, des poumons et du foie ;
- élevées, mais généralement inférieures à 70 U/mL, dans les hépatites chroniques, les affections endocrines auto-immunes.

Remarque

Le dépistage des formes familiales de cancers du sein se fait par l'analyse moléculaire des gènes impliqués : BCRA 1 et BCRA 2.

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DU CA 19-9

POUR MÉMOIRE

L'antigène CA *(carbohydrate antigen)* 19-9 est un marqueur du cancer du pancréas. C'est une glycoprotéine du groupe des mucines. L'épitope (le déterminant antigénique) reconnu par l'anticorps monoclonal utilisé pour son dosage est un pentasaccharide de l'antigène du groupe sanguin Lewis. Les sujets dépourvus de gènes Lewis (Lewis négatifs), qui constituent 5 % de la population générale, ne peuvent synthétiser le CA 19-9. Ils n'en ont pas dans le sang.

CA 19-9 : valeurs usuelles

< 37 U/mL (unités arbitraires).

CLINIQUE

Cancers du pancréas

- L'antigène CA 19-9 est un marqueur peu sensible et non spécifique de cancer du pancréas ; il ne peut être utilisé pour son diagnostic précoce ou son dépistage.
- L'augmentation de la concentration de CA 19-9 est un facteur de pronostic lors du bilan initial, celle-ci étant corrélée avec le volume de la tumeur (et sa résécabilité). Des valeurs supérieures à 1000 u/mL évoquent une métastase.
- Le dosage de l'antigène contribue à la surveillance d'un cancer du pancréas traité. Il s'élève en cas de rechutes ou de métastases souvent avant l'apparition de signes cliniques et/ou échographiques.

Cancers coliques

- L'antigène CA 19-9 est aussi un marqueur des cancers colorectaux. Mais sa sensibilité étant plus faible que celle de l'ACE, le dosage du CA 19-9 n'est pas recommandé dans la surveillance des cancers coliques (il peut être dosé toutefois dans les cas où l'ACE est peu ou pas augmenté).
- Le CA 19-9 s'élève également en cas de pancréatite chronique, d'hépatite chronique ou de lithiase biliaire et surtout en cas de lithiase du cholédoque compliquée d'angiocholite (jusqu'à plusieurs milliers d'unités).

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CA 125

POUR MÉMOIRE

Le CA *(carbohydrate antigen)* 125 est un marqueur du cancer épithélial de l'ovaire. Il est reconnu par un anticorps monoclonal dirigé contre une lignée cellulaire de cancer ovarien.

CA 125 : valeurs usuelles

< 35 U/mL (unités arbitraires).

CLINIQUE

- Le CA 125 est le marqueur des adénocarcinomes séreux de l'ovaire (les marqueurs des adénocarcinomes muqueux étant le CA 19-9 et l'ACE).
- Son dosage est recommandé par la HAS au stade initial du diagnostic car il concourt, avec l'imagerie, à la surveillance après traitement (chirurgical suivi de chimiothérapie dans la majorité des cas). Au cours de la chimiothérapie, sa diminution témoigne en général d'une régression des lésions. Une diminution tardive, après le quatrième cycle, peut inciter à prolonger le traitement.
- La spécificité du CA 125 est faible. Des valeurs élevées s'observent également dans des affections gynécologiques bénignes telles qu'endométriose, kystes ovariens, fibromes, infections pelviennes et dans des cancers non ovariens, de l'endomètre, du sein, du poumon, du foie. Le CA 125 est parfois très élevé dans les cirrhoses ascitiques (1000 U/mL), les épanchements péritonéaux et pleuraux non cancéreux.

INTERPRÉTER UN FROTTIS CERVICO-UTÉRIN

Le cancer du col utérin peut être prévenu par le traitement des dysplasies précancéreuses identifiables par le recueil et l'étude des cellules exfoliées à leur surface.

PRÉLÈVEMENT

Trois prélèvements au moins – l'un de l'exocol, l'autre du cul-de-sac vaginal postérieur, le troisième de l'endocol – sont faits au début de l'examen gynécologique au moyen dune spatule d'Ayre pour l'exocol, une brosse (cyto-brush), ou un écouvillon de coton pour l'endocol. Des étalements sont aussitôt réalisés sur lames et immédiatement fixés par pulvérisation d'un aérosol fixateur. Une technique en milieu liquide plus simple, plus sûre est de plus en plus adoptée.

Une abstinence sexuelle durant les 48 heures précédant le prélèvement est recommandée.

RÉSULTATS

Les anomalies sont classées selon la terminologie consensuelle du système de Bethesda actualisé en 2001 (Anaes ; tableau 11.1).

Dans le système de Bethesda, la qualité du prélèvement est d'abord appréciée, distinguant les frottis susceptibles d'être interprétés et les frottis inexploitables.

Les frottis sont classés en :

- frottis normaux, ainsi décrits : « absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité » (*negative for intraepithelial lesion or malignancy* ou NIL/M) ;
- et en frottis anormaux, ainsi décrits : « présence d'anomalies des cellules malpighiennes (*atypical squamous cells* ou ASC) ou présence d'anomalies des cellules glandulaires (*atypical glandulars cells* ou AGC) »[2].

Tableau 11.1
Résultats des frottis cervicovaginaux (recommandations Anaes)

Qualité du prélèvement	Satisfaisant/non satisfaisant en raison de :
FCV normal	Absence de lésion malpighienne ou de signes de malignité
Modifications cellulaires bénignes	Infection (*Trichomonas*, mycose, herpès, etc.) Modifications réactionnelles (inflammation, atrophie, stérilet, etc.)
Anomalies des cellules malpighiennes	Atypies cellulaires malpighiennes de signification indéterminée Lésions intra-épithéliales de bas grade Lésions intra-épithéliales de haut grade Carcinome malpighien
Anomalies des cellules glandulaires	Atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGCUS) Adénocarcinome *in situ* Adénocarcinome invasif

2 Les cellules malpighiennes proviennent de l'exocol, siège des carcinomes épidermoïdes (les plus fréquents des cancers du col), les cellules glandulaires proviennent de l'endocol, siège des adénocarcinomes du col utérin.

Les anomalies des cellules malpighiennes sont classées en :

- atypies cellulaires malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS) ;
- atypies malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ou dysplasies légères (CIN1) ;
- atypies malpighiennes intra-épithéliales de haut grade ou dysplasies moyennes (CIN2) ou sévères (CIN3) ;
- carcinome épidermoïde.

Les anomalies des cellules glandulaires sont classées en atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGCUS), adénocarcinome *in situ*, adénocarcinome invasif.

DÉTECTION DES PAPILLOMAVIRUS

Les papillomavirus, qui sont la cause des banales verrues, infectent aussi les cellules épithéliales de la muqueuse génitale. Ils sont impliqués dans la genèse des cancers du col utérin (virus oncogène).
L'infection à HPV est très fréquente chez la femme jeune (25 % des femmes de 20 ans) disparait en général après 30–35 ans.
Il est possible de détecter l'ADN des virus HPV par PCR sur les cellules recueillies en phase liquide.

CHAPITRE

12

Inflammation

PLAN DU CHAPITRE

- **COMPRENDRE L'INFLAMMATION**
- **INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE LA *C-REACTIVE PROTEIN***
- **INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE L'HAPTOGLOBINE**
- **INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION DES HÉMATIES (VS)**

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

COMPRENDRE L'INFLAMMATION

L'inflammation est un processus très général qui se déploie en réponse à une agression : infectieuse, toxique, traumatique ou tumorale. Elle protège l'organisme en facilitant les réponses immunitaires, en éliminant l'agent pathogène et accélérant la réparation tissulaire.

Nombreuses sont les affections à l'origine d'un syndrome inflammatoire : toutes les infections aiguës ou chroniques, bactériennes ou virales, les lymphomes et la plupart des tumeurs malignes, certains rhumatismes (comme la polyarthrite rhumatoïde), certaines affections digestives (Crohn, rectocolite hémorragique), les vascularites (maladie de Horton, péri-artérite noueuse), beaucoup de maladies auto-immunes (des thyroïdites au lupus), certaines affections cardiovasculaires.

CARACTÉRISTIQUES DE L'INFLAMMATION

Quel que soit son siège ou sa cause, une réaction inflammatoire présente toujours des caractères morphologiques qui permettent de la reconnaître sous le microscope, au cours d'une évolution bien connue faite de quatre étapes successives : réaction vasculo-exsudative, réaction cellulaire, détersion, cicatrisation. Seules l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire dépendent en partie de la nature de l'agent pathogène et de l'organe lésé.

Les mécanismes de l'inflammation font intervenir les vaisseaux (les tissus dépourvus de vaisseaux comme le cartilage ou la cornée ne développent pas de réaction inflammatoire complète), de très nombreuses cellules (granulocytes, macrophages, lymphocytes, mastocytes, fibroblastes), ainsi que divers médiateurs chimiques susceptibles de diminuer, modifier ou entretenir la réponse inflammatoire.

CLINIQUE

La séméiologie clinique de l'inflammation est pauvre et ne donne pas idée de la complexité des phénomènes. Elle comprend :

- des signes généraux peu spécifiques comme la fièvre ou l'anorexie ou l'asthénie ;
- des signes locaux, ces fameux signes cardinaux de l'inflammation que sont la rougeur, la chaleur, le gonflement, la douleur (une gencive enflammée est douloureuse, rouge et gonflée…) : signes locaux qui ne sont facilement observables que dans certains organes.

Il faut donc disposer de marqueurs susceptibles de compléter la clinique et de reconnaître rapidement un syndrome inflammatoire. Pour être valables, ces marqueurs doivent être indépendants de la cause de l'inflammation, apparaître précocement,

avoir une amplitude de variation suffisante et si possible proportionnelle à l'intensité de la réaction inflammatoire. Quelques de substances répondent à ces critères.
En pratique courante, les marqueurs de l'inflammation sont souvent demandés devant une fièvre prolongée inexpliquée, des polyartralgies, des myalgies, une uvéite, une sécheresse buccale. Mais il ne faut pas en attendre une grande aide diagnostique. Ils ne font le plus souvent que confirmer une impression clinique déjà forte. En revanche, ils sont irremplaçables pour le suivi évolutif et pour l'évaluation de la réponse au traitement. En cela, ils se révèlent très utiles en odontologie et en chirurgie buccale.

MARQUEURS DE L'INFLAMMATION

Parmi les marqueurs de l'inflammation (tableau 12.1), le dosage de la *C-reactive protein* (CRP) et celui de la procalcitonine sont les plus pratiqués car ces protéines sont susceptibles de variations de grande amplitude ce qui en fait des marqueurs sensibles et leur cinétique est rapide ce qui en fait des marqueurs précoces.
D'autres marqueurs comme l'haptoglobine, l'orosomucoïde ou alpha-1-glycoprotéine acide (AGP) voient leur concentration sérique multipliée par 3 ou 4 (donc beaucoup moins que la CRP), 2 à 4 jours après le début du processus inflammatoire. Elles reviennent à la normale en une dizaine de jours après la fin de l'inflammation.
Le fibrinogène a une cinétique encore plus lente. Son augmentation au-delà de 5 g/L (pouvant atteindre 10–12 g) est parallèle à l'accélération de la vitesse de sédimentation. Cette augmentation n'implique aucun risque accru de thrombose.
Marqueurs plus tardifs encore sont la fraction C3 du complément et la céruloplasmine.
Très peu de marqueurs sont spécifiques : l'haptoglobine est également un marqueur d'hémolyse, l'orosomucoïde un marqueur d'atteinte tubulaire, et le fibrinogène est impliqué dans la coagulation.
La production des protéines de l'inflammation est toujours diminuée par l'insuffisance hépatique.

Tableau 12.1
Principales protéines de l'inflammation

Protéines	Valeurs usuelles (g/L)	Délai d'apparition (heures)	Demi-vie (heures)
CRP	< 0,015	2 à 4	12
Orosomucoïde	0,2 à 1,2	24	72
Haptoglobine	0,5 à 1,5	24	72
Fibrinogène	2 à 4	> 48	

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE LA *C-REACTIVE PROTEIN*

POUR MÉMOIRE

Cette protéine, synthétisée par le foie, sous l'action de cytokines pro-inflammatoires, est libérée dans le sang à un stade très précoce de la réaction inflammatoire (moins de 24 heures). Elle augmente alors dans le sérum, pour revenir à une concentration normale avec la fin de l'inflammation.

CRP : valeurs usuelles de la CRP

- < 6 mg/L.
- Pour la détermination du risque cardiovasculaire : < 3 mg/L.
- L'obésité, le tabac, la grossesse augmentent la CRP.

CLINIQUE

Inflammations

- L'élévation de la CRP au-dessus de 10 mg/L est signe d'inflammation quelle qu'en soit la cause. La CRP est un marqueur très sensible pouvant être multiplié par 30 dans certaines réactions inflammatoires (Horton). Elle permet de suivre au plus près l'évolution d'un état inflammatoire car elle est la première à se normaliser lorsque la réaction inflammatoire prend fin.
- La CRP augmente davantage en cas d'infection bactérienne (N × 10) que virale (N × 3). Ceci serait particulièrement vrai des méningites. Chez l'enfant, le seuil décisionnel est de l'ordre de 20 mg/L avant 6 ans de 50 mg/L après.
- La diminution de la CRP à la 48e heure est considérée par certains comme un critère d'efficacité d'une antibiothérapie.
- La CRP n'est pas impliquée dans la vitesse de sédimentation des hématies. Une vitesse de sédimentation très augmentée associée à une CRP normale doit évoquer un myélome multiple.

Maladies cardiovasculaires

- La CRP est présente dans les plaques d'athérome et liée au cholestérol LDL. Aussi, en dehors de poussées inflammatoires, la concentration de CRP est-elle devenue un indicateur de risque cardiovasculaire que la mise au point de dosages ultrasensibles (CRP-us ou hs-CRP en langue anglaise) permet d'apprécier.
- Plusieurs travaux ont montré que la concentration sérique de la CRP était corrélée de façon linéaire au risque de cardiopathie ischémique et d' accident vasculaire cérébral.

■ Le risque de développer une maladie cardiovasculaire est faible pour une CRP-us inférieure à 1 mg/L, modéré pour une CRP comprise entre 1 et 3 mg, élevé si la CRP-us dépasse 3 mg/L, surtout si conjointement le LDL-cholestérol est élevé.

INTERPRÉTER UNE ÉLÉVATION DE L'HAPTOGLOBINE

POUR MÉMOIRE

L'haptoglobine est une glycoprotéine, synthétisée par le foie, capable de fixer l'hémoglobine libre plasmatique (d'où son nom) et de la neutraliser.

Haptoglobine valeurs usuelles

- Chez l'adulte : 0,50 à 1,5 g/L.
- Chez l'enfant : l'haptoglobine, nulle à la naissance, croît régulièrement jusqu'à l'âge adulte.

CLINIQUE

Hémolyses

Lorsque se produit une hémolyse, l'hémoglobine libérée dans le plasma est fixée par l'haptoglobine et le complexe hémoglobine–haptoglobine est capté par les macrophages ce qui permet la récupération du fer et évite une hémoglobinurie. L'haptoglobine baisse.

La diminution de l'haptoglobine est un signe sensible d'hémolyse intravasculaire (anémies immunologiques, toxiques, parasitaires, etc.). À l'effondrement de l'haptoglobine, s'associe une augmentation des LDH plasmatiques.

En cas d'hémolyse extravasculaire, intratissulaire (exagération de l'hémolyse physiologique dans les macrophages du foie et de la rate comme par exemple dans les thalassémies), l'haptoglobine reste normale, ne diminuant que dans les formes sévères lorsqu'une partie de l'hémoglobine est libérée dans le plasma.

Inflammations

L'haptoglobine est une protéine de l'inflammation au cours de laquelle sa concentration est multipliée par 3 ou 4. Sa cinétique est lente ; elle augmente 3 ou 4 jours après le début de la réaction inflammatoire et diminue en une dizaine de jours après la fin de l'inflammation.

Fibroses hépatiques

La synthèse de l'haptoglobine est altérée par la fibrose hépatique. Aussi l'haptoglobine est-elle incluse dans les cinq marqueurs du Fibrotest®, utilisé comme alternative à la ponction–biopsie hépatique dans les hépatites chroniques C.

INTERPRÉTER UNE AUGMENTATION DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION DES HÉMATIES (VS)

POUR MÉMOIRE

La sédimentation des hématies dans le tube vertical de Westergreen est influencée par divers facteurs, parmi lesquels la concentration plasmatique des protéines impliquées dans l'inflammation et les immunoglobulines sériques.
Mais si cet examen simple, quasi centenaire et insubmersible reste très demandé, il n'est pas toujours facile à interpréter et les cas où une vitesse de sédimentation (VS) augmentée, isolée reste inexpliquée ne sont pas rares (20 %).

Vitesse de sédimentation des hémates : valeurs usuelles

- Après 1 heure :
 - homme de moins de 60 ans : < 15 mm et de plus de 60 ans : < 20 mm ;
 - femme de moins de 60 ans : < 20 mm et de plus de 60 ans : < 25 mm.
- Les mesures de la VS à la 2e et à la 24e heure sont inutiles : elles n'apportent pas plus de renseignements qu'une mesure unique à la 1re heure.
- La mesure de la VS n'est pas pratiquée pendant la grossesse car elle est régulièrement élevée à partir du 2e trimestre ; un chiffre de 40–50 mm est habituel.
- La VS augmente avec l'âge. Il est dit parfois que la valeur normale de la VS est grossièrement égale à la moitié de l'âge en années (35 mm pour un âge de 70 ans) chez l'homme, à la moitié de l'âge + 10 chez la femme.

CLINIQUE

■ La VS est augmentée dans les états inflammatoires quelle qu'en soit la cause : maladies infectieuses rhumatismales ou auto-immunes, cancers, nécroses tissulaires, etc. L'accélération de la VS est ici corrélée à l'augmentation des « protéines dites de l'inflammation » (fibrinogène, haptoglobine, orosomucoïde, etc.), à l'exception toutefois de la *C-reactive protein*.

■ Les hypergammaglobulinémies monoclonales bénignes ou malignes (myélomes), les élévations polyclonales des immunoglobulines (hépatites chroniques,

maladies auto-immunes, infection à VIH, glomérulonéphrites à dépôts d'IgA, etc.) sont également la cause de VS augmentées.

- Les anémies sévères (qui diminuent l'hématocrite), les syndromes néphrotiques, les fortes hyperlipidémies augmentent la VS, tandis que les polyglobulies, les baisses du fibrinogène la diminuent.
- La VS n'a guère de signification diagnostique sauf peut-être en cas d'artérite temporale de Horton, une affection faisant courir le risque d'une cécité brutale si elle n'est pas reconnue rapidement. L'artérite temporale se traduit par des céphalées temporales unilatérales, une disparition du pouls temporal, une accélération importante de la VS.
- Vitesse de sédimentation et CRP sont des variables indépendantes. L'association d'une VS très augmentée et d'une CRP normale évoque un myélome.

This page intentionally left blank

CHAPITRE

13

Équilibre hydro-électrolytique

PLAN DU CHAPITRE

- INTERPRÉTER UN IONOGRAMME SANGUIN
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU SODIUM SANGUIN
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU POTASSIUM SANGUIN
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DES BICARBONATES PLASMATIQUES
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CALCIUM SANGUIN
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DU PHOSPHORE SANGUIN
- INTERPRÉTER UN DOSAGE DE MAGNÉSIUM

Analyses de laboratoire en odontostomatologie
© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

INTERPRÉTER UN IONOGRAMME SANGUIN

L'ionogramme sanguin figure parmi les examens les plus demandés en pratique clinique, car il fournit des renseignements importants sur l'état d'hydratation et la fonction rénale d'un patient et permet de reconnaître des troubles de la concentration en certains électrolytes qui, bien qu'asymptomatiques, peuvent être dangereux.
Son interprétation passe pour difficile : nombreuses en effet, et parfois complexes, sont les situations cliniques qui altèrent l'ionogramme. En fait, les situations les plus compliquées s'observent en milieu d'urgence ou de réanimation. Les modifications du ionogramme observées dans le calme du cabinet dentaire sont peu nombreuses et simples.
Les résultats d'un ionogramme peuvent être présentés sur deux colonnes. Dans celle des cations figurent les concentrations en ions sodium et potassium dans celle des anions, celles des bicarbonates et du chlore. Les deux colonnes ne sont pas égales ; dans le plasma l'électroneutralité est complétée, dans la colonne des anions par les concentrations des phosphates, des sulfates, des protéines, de divers anions organiques, dans la colonne des cations par celles du calcium, du magnésium, des ions H^+ qui ne sont pas dosées dans le ionogramme.

COLONNE DES ANIONS

Chlore (N = 100 à 105 mmol/L)

Bien que le chlore soit l'anion prépondérant de la colonne des anions, la chlorémie est peu informative car elle dépend étroitement de celles des bicarbonates et du sodium.
La chlorémie varie comme la natrémie : elle augmente dans les mêmes proportions qu'elle en cas d'hypernatrémie et diminue dans les mêmes proportions en cas d'hyponatrémie.
La chlorémie varie en sens inverse de la bicarbonatémie.
Lorsque survient une acidose métabolique à la suite de pertes digestives (acidoses des diarrhées) ou urinaires (acidoses tubulaires rénales), le chlore remplace dans la colonne des anions, le bicarbonate abaissé (le rein réabsorbant l'ion chlore).
En cas d'alcalose métabolique à la suite de vomissements abondants ou de traitements diurétiques, les bicarbonates déplacent le chlore et l'abaissement de l'équilibre ionique est ainsi respecté. Il en est de même lorsqu'une hypercapnie chronique, résultant d'une bronchopneumopathie chronique, entraîne une acidose respiratoire : le rein augmente la régénération des bicarbonates et le chlore diminue.

Bicarbonates (N = 22 à 26 mmol/L)

Les bicarbonates constituent le tampon le plus important du secteur extracellulaire. Ils se combinent aux ions hydrogène pour former de l'acide carbonique (H_2CO_3)

susceptible de se dissocier pour donner du dioxyde de carbone (CO_2) et de l'eau. Ils se comportent comme une éponge capable d'absorber puis d'éliminer les ions H^+. Les variations des bicarbonates traduisent les troubles de l'équilibre acide-base d'origine métabolique.

Diminution des bicarbonates (< 22 mmol/L)

Une baisse des bicarbonates peut correspondre à une acidose métabolique.
La plupart des acidoses métaboliques sont dues à des surcharges acides (des surcharges en ions H^+) qui consomment les bicarbonates "tampon". Ces grandes acidoses, diabétiques, lactiques ou de l'insuffisance rénale aiguë sont des urgences hospitalières. Le contexte étiologique est évident. Elles ne sont pas observées au cabinet.
C'est dans un contexte plus calme que s'observent les acidoses métaboliques par pertes de bicarbonates. Dans ce cas, ceux-ci sont remplacés mmol/mmol par du chlore dans la colonne des anions. L'acidose est « hyperchlorémique ».
La perte de bicarbonates peut être digestive au cours d'une diarrhée chronique quelle qu'en soit la cause. La perte de bicarbonates peut être rénale due à une insuffisance de la réabsorption des bicarbonates en cas d'insuffisance rénale ou une diminution de leur régénération dans le cadre d'une acidose tubulaire rénale. Constitutionnelle chez l'enfant, l'acidose tubulaire rénale se rencontre chez l'adulte, dans les myélomes avec excrétion de chaînes légères, dans les maladies auto-immunes avec hyperimmunoglobulinémie, les néphrites interstitielles chroniques, l'amylose rénale.
Si la baisse des bicarbonates est notée chez un patient en hyperventilation (grossesse, séjour en altitude, anxiété, fièvre, anémies), penser à la compensation d'une alcalose ventilatoire avec hypocapnie.

Augmentation des bicarbonates (< 26 mmol/L)

Une augmentation des bicarbonates traduit avant tout une alcalose métabolique.
Les causes habituelles des alcaloses métaboliques sont une perte d'HCl^- gastrique en raison de vomissements incoercibles, situation peu fréquente au cabinet dentaire, ou une perte de NH_4Cl^- sous l'effet de diurétiques, cause évidente. Dans les deux cas, l'hyperbicarbonatémie s'accompagne d'une hypochlorémie et souvent d'une hypokaliémie. Exceptionnellement, l'alcalose révèle un minéralocorticisme se traduisant par une hypertension artérielle avec hypokaliémie justifiant la recherche d'un hyperaldostéronisme (*cf.* p. 45).
Chez un patient suivi pour une bronchopneumopathie chronique, l'élévation des bicarbonates est due à la compensation rénale d'une acidose gazeuse due à une hypercapnie par hypoventilation alvéolaire. Ici encore le diagnostic est facile.

COLONNE DES CATIONS

Sodium (N = 138 à 142 mmol/L)

Le sodium (Na^+) est le principal cation extracellulaire. De lui dépend pour près de la moitié l'osmolalité plasmatique.

Hyponatrémies ($Na^+ < 135$ mmol/L)

L'hyponatrémie est un désordre fréquent. Elle résulte d'une surcharge hydrique relative (apports hypotoniques) associée à une atteinte transitoire des capacités rénales de dilution (sécrétion d'hormone antidiurétique persistante empêchant le rein d'excréter de l'eau libre).

Une hyponatrémie s'analyse en fonction de l'hydratation du secteur extracellulaire, autrement dit de la volémie. La volémie n'est pas déduite des examens de laboratoire (sauf peut-être de l'hématocrite en l'absence d'anémie ou de polyglobulie) mais de l'examen clinique.

Lorsque la volémie est normale (cas habituel au cabinet dentaire), l'hyponatrémie est provoquée par une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (ADH) ou SIADH.

Il est dû à la libération d'hormone antidiurétique (ou d'une substance ADH-like) par un cancer, une pneumopathie ou découle d'une intervention, d'une lésion cérébroméningée, de facteurs psycho-émotionnels ou médicamenteux (neuroleptiques, diurétiques), d'une hypothyroïdie, d'une potomanie. Il est d'observation courante chez les sujets âgés multimédicamentés ou hyper-hydratés à l'occasion d'une canicule.

Les hyponatrémies hypovolémiques, parfois qualifiées « de déplétion », ont pour point de départ une déshydratation extracellulaire. L'hyponatrémie n'est pas directement en rapport avec des pertes sodées digestives (vomissements, diarrhées) ou urinaires (néphrites interstitielles, traitements diurétiques). Elle est due au fait que les patients continuent de boire, en dépit de ces pertes et alors que leurs capacités de dilution de l'urine sont altérées.

Les hyponatrémies hypervolémiques sont le fait des insuffisances cardiaques, des cirrhoses avec ascite, des syndromes néphrotiques. Le diagnostic est facile et hospitalier.

Pour plus de détails sur les hyponatrémies, *cf.* p. 196.

Hypernatrémies ($Na^+ > 145$ mmol/L)

L'hypernatrémie est bien moins fréquente que l'hyponatrémie. Elle est le témoin d'une déshydratation importante et négligée, chez un patient incapable de boire parce

que grabataire, dément, comateux. Elle ne s'observe évidemment pas au cabinet odontologique.

Potassium (N = 3,5 à 4,5 mmol/L)

C'est le cation le plus abondant de l'organisme. À 98 % intracellulaire, il joue un rôle essentiel dans l'activité neuromusculaire.
La kaliémie est importante à considérer chaque fois qu'un déséquilibre acidobasique est suspecté ou lorsqu'un traitement potentiellement hypo- ou hyperkaliémiant est prescrit (diurétique ou IEC).
Toute dyskaliémie peut entraîner des complications cardiaques menaçant le pronostic vital. Toute hypokaliémie < 3 mmol/L et toute hyperkaliémie < 5,3 mmol/L impliquent une consultation cardiologique d'urgence.

Hyperkaliémies (K^+ > 5 mmol/L)

L'hyperkaliémie est relativement rare.
Elle est redoutée en cas d'insuffisance rénale aiguë qui est la cause principale de l'hyperkaliémie.
En dehors de ce contexte d'urgence, une hyperkaliémie évoque un traitement hyperkaliémant avec des médicaments diminuant la sécrétion d'aldostérone, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Les dialyses combattent l'hyperkaliémie modérée et tardive de l'insuffisance rénale chronique. La kaliémie remonte progressivement entre deux séances de dialyse sans atteindre des taux dangereux la veille de la séance suivante.

Hypokaliémies (K^+ < 3 mmol/L)

Une hypokaliémie traduit presque toujours une perte de potassium digestive ou rénale.
Les pertes potassiques sont importantes en cas de diarrhées abondantes ou prolongées quelle qu'en soit la cause, infectieuse, inflammatoire, tumorale (tumeur villeuse) ou médicamenteuse (maladie des laxatifs).
Les pertes rénales sont dues, dans la majorité des cas, à des traitements par les diurétiques hypokaliémants (Esidrex®, Fludex®, Lasilix®), surtout lorsqu'ils sont prescrits à des patients en hyperaldostéronisme secondaire (insuffisance cardiaque, cirrhose ascitique). Exceptionnellement, elles révèlent un hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn par adénome ou hyperplasie bilatérale des surrénales) évoqué chaque fois qu'une hypokaliémie s'accompagne d'hypertension artérielle.
Pour plus de détails sur les hyper et hypo-kaliémies, *cf.* p. 197.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU SODIUM SANGUIN

POUR MÉMOIRE

Le sodium est le cation le plus important du secteur extracellulaire dans lequel il se trouve sous forme de chlorures et de bicarbonates. Les sels de sodium constituant les principaux électrolytes osmotiquement actifs du secteur extracellulaire, les variations de l'eau et du sodium sont étroitement liées.

Sodium sanguin : valeurs usuelles

138 à 142 mmol/L.

HYPONATRÉMIE (SODIUM SANGUIN < 135 MMOL/L)

L'hyponatrémie est rarement symptomatique et c'est habituellement une découverte d'examen systématique, tout au moins au cours des hyponatrémies chroniques qui sont observées au cabinet dentaire.

L'hyponatrémie est toujours liée à un excés d'eau. Celui-ci résulte le plus souvent d'une surcharge hydrique relative (apports hypotoniques comportant plus d'eau que de sel) ou d'une atteinte transitoire des capacités rénales de dilution (une sécrétion d'hormone antidiurétique persistante empêche le rein d'excréter de l'eau libre) ou des deux mécanismes.

En pratique, les hyponatrémies sont classées en fonction de l'hydratation du secteur extracellulaire, de la volémie. La volémie n'est pas appréciée sur des critères biologiques mais sur des signes cliniques (fréquence cardiaque, pression artérielle, etc.)

Hyponatrémies euvolémiques

Les causes de l'hyponatrémie avec secteur extracellulaire normal sont les grandes hypothyroïdies, les insuffisances antéhypophysaires et surtout le syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH ou SIADH.

Le SIADH est une hypotonie plasmatique provoquée par une sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) inappropriée. La sécrétion d'ADH est inappropriée dans la mesure où elle persiste en dépit de l'hypotonie plasmatique. L'hyponatrémie hypotonique coexiste avec une natriurèse conservée (> 30 mmol/L) et des urines anormalement concentrées (l'osmolalité urinaire est de l'ordre de 200 ou 300 mOsm/kg H_2O alors qu'elle devrait descendre au-dessous de 100 mOsm/kg H_2O).

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH est très fréquent. Il peut être dû à la libération d'hormone antidiurétique (ou d'une substance ADH-like) par un cancer ou

lié à une lésion cérébroméningée, des facteurs psycho-émotionnels ou médicamenteux affectant le fonctionnement des centres hypothalamiques de sécrétion de l'ADH (tableau 13.1).
Il est d'observation courante dans les suites opératoires marquées par l'angoisse et la douleur ainsi que chez les sujets âges multimédicamentés ou hyperhydratés à l'occasion d'une canicule.

Tableau 13.1
Principales causes du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH

Cancers	Cancer bronchique à petites cellules Cancer du pancréas, de la vessie, de la prostate Lymphomes Mésothéliomes
Atteintes du système nerveux	Traumatismes crâniens, tumeurs cérébrales, AVC Méningites, méningo-encéphalites, hémorragies méningées
Pneumopathies	Pneumonies bactériennes et virales BPCO évoluées Ventilation artificielle
Médicaments	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, opiacés, Tégrétol®, carbamazépine Vincristine

Hyponatrémies hypovolémiques

Ces hyponatrémies, parfois qualifiées « de déplétion », ont pour point de départ une déshydratation extracellulaire. L'hypovolémie qui en résulte stimule la sécrétion d'ADH. L'hyponatrémie n'est pas directement en rapport avec les pertes sodées ; elle est due au fait que les patients continuent de boire alors que leurs capacités de dilution de l'urine sont altérées par la sécrétion d'ADH.
Les pertes sodées responsables de la déshydratation peuvent être urinaires ou digestives :

- les pertes sodées urinaires peuvent être dues à des néphropathies tubulo-interstitielles (aiguës ou chroniques secondaires à un reflux vésico-urétéral, une lithiase, ou toxiques par abus d'analgésiques). Mais la majorité de ces hyponatrémies s'observe au cours des traitements par diurétiques thiazidiques qui diminuent les capacités d'excrétion rénale de l'eau. Il est important de recommander aux patients qui enprennent de ne pas boire exagérément (contrairement à ce qui est souvent conseillé au sujet âgé) ;
- les pertes digestives sont secondaires aux vomissements, diarrhées, aspirations digestives prolongées, fistules digestives. En cas de pertes digestives, la natriurie est basse, inférieure à 20 mmol/L.

Hyponatrémies hypervolémiques

Le diagnostic de ces hyponatrémies hospitalières est facile : l'hyponatrémie est notée au cours d'une insuffisance cardiaque, d'une cirrhose avec ascite, d'un syndrome néphrotique, d'une hypo-albuminémie digestive. Dans ces situations d'importante inflation hydrosodée avec un excès d'eau supérieur à l'excès de sel, les barorécepteurs artériels perçoivent une diminution de pression. En réponse à cette « hypovolémie efficace » ou « relative », ils annulent l'effet inhibiteur de l'hyponatrémie sur la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH).

HYPERNATRÉMIE (SODIUM SANGUIN > 145 MMOL/L)

L'hypernatrémie est beaucoup plus rare que l'hyponatrémie.
En pratique courante, elle est due à une déshydratation, c'est-à-dire à des pertes d'eau. Ces pertes peuvent être :

- rénales (diabète insipide vrai par lésion diencéphalo-hypophysaire ou néphrogénique) ;
- respiratoires (intubés, trachéotomisés, voyageurs exposés à une atmosphère chaude et sèche) ;
- cutanées (coup de chaleur).

Toute hypernatrémie entraîne immédiatement une sensation de soif, signe d'alerte extrêmement puissant et solide, disparaissant rarement. Si la soif est étanchée, la correction de la déshydratation fait disparaître l'hypernatrémie.
Ce signe ne s'observe donc que chez des patients privés de la possibilité de boire : nourrissons, vieillards confus, patients comateux, grabataires abandonnés, opérés mal surveillés.

Remarque

Natrémie/osmolalité plasmatique : la natrémie est à l'origine de 95 % de l'osmolalité efficace extracellulaire. Toutefois la natrémie ne reflète pas bien l'osmolalité efficace lorsque se trouvent dans le sang des substances osmotiquement actives, comme le glucose. Dans ce cas, il se produit un appel d'eau du secteur cellulaire vers le plasma qui abaisse la concentration de sodium, ce qui donne à penser que l'osmolalité plasmatique est plus diminuée qu'elle ne l'est en réalité. En cas d'hyperglycémie, par exemple, toute augmentation de la glycémie de 5,5 mmol/L provoque une diminution de la natrémie de 1,6 mmol/L.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU POTASSIUM SANGUIN

POUR MÉMOIRE

Le potassium dosé par les automates dans le cadre d'un ionogramme sanguin est un cation intracellulaire éliminé quasi exclusivement par le rein, dans le tube distal, par un mécanisme contrôlé par l'aldostérone.

Potassium sanguin : valeurs usuelles

3,5 à 4,5 mmol/L (ou mEq/L).

HYPERKALIÉMIES ($K^+ > 5,3$ MMOL/L)

Clinique

L'hyperkaliémie est habituellement asymptomatique. Elle entraîne parfois des nausées, des paresthésies des membres inférieurs, une faiblesse musculaire.
Elle fait courir le risque de troubles du rythme, de la conduction et d'arrêt cardiaque. Toute hyperkaliémie impose donc une consultation cardiologique en urgence.
L'hyperkaliémie est relativement rare car les mécanismes d'excrétion urinaire du potassium sont puissants. Elle résulte soit d'une diminution de l'excrétion urinaire de potassium, soit d'un transfert du potassium cellulaire vers le plasma et souvent des deux mécanismes combinés.

Hyperkaliémies par diminution de l'élimination rénale

La diminution de l'excrétion urinaire du potassium est le fait des insuffisances rénales :

- l'insuffisance rénale aiguë est la cause principale de l'hyperkaliémie. Celle-ci peut apparaître rapidement et atteindre des valeurs dangereuses imposant une dialyse immédiate ;
- dans l'insuffisance rénale chronique, l'hyperkaliémie est modérée et tardive, n'apparaissant que lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 5 mL/min. La kaliémie remonte progressivement entre deux séances de dialyse sans atteindre des taux dangereux la veille de la séance suivante.

Hyperkaliémies médicamenteuses

La deuxième cause d'hyperkaliémie est représentée par les médicaments.
Les médicaments diminuant la sécrétion d'aldostérone, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et, à un

moindre degré, les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui diminuent la sécrétion de rénine, imposent une surveillance de la kaliémie.

Hyperkaliémies par transfert

Toutes les acidoses qu'elles soient gazeuses ou surtout métaboliques comme l'acidocétose diabétique. Toutes les grandes destructions cellulaires – brûlures étendues, lyse de cellules néoplasiques au cours des chimiothérapies, rhabdomyolyses – élèvent la kaliémie.

HYPOKALIÉMIES ($K^+ < 3$ MMOL/L)

L'hypokaliémie résulte soit de pertes (digestives ou urinaires) soit, plus rarement, de carences d'apports. Elle est favorisée par l'alcalose.

Clinique

L'hypokaliémie peut se révéler par une fatigue musculaire, des myalgies, des paresthésies. Lorsqu'elle est profonde peuvent survenir des paralysies flasques des membres ou des muscles respiratoires, un iléus (occlusion) paralytique dû à la parésie de la musculature lisse. L'hypokaliémie peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, surtout lorsqu'elle est < 2,5 mmol/L et s'est installée rapidement. Toute hypokaliémie impose un électrocardiogramme d'urgence.

Hypokaliémies par pertes intestinales

Les pertes potassiques sont importantes en cas de diarrhées abondantes ou prolongées quelle qu'en soit la cause, infectieuse, inflammatoire, tumorale (tumeur villeuse) ou médicamenteuse (maladie des laxatifs). En cas de diarrhée, une acidose par perte fécale de bicarbonates est fréquente.
Les vomissements provoquent également des hypokaliémies avec une alcalose due principalement à la perte d'ions chlore. En cas de pertes digestives, la kaliurèse est basse, < 10 mmol/24 h.

Hypokaliémies par pertes urinaires

Les pertes rénales sont dues, dans la majorité des cas, à des traitements par les diurétiques hypokaliémants (Esidrex®, Fludex®, Lasilix®), surtout lorsqu'ils sont prescrits à des patients en hyperaldostéronisme secondaire.
Les hyperminéralocorticismes sont la deuxième cause d'hypokaliémie par pertes urinaires : qu'il s'agisse d'un hyperaldostéronisme secondaire (insuffisance cardiaque,

cirrhose ascitique) ou d'un hyperaldostéronisme primaire : syndrome de Conn par adénome ou hyperplasie bilatérale des surrénales.
Un syndrome de Conn est évoqué chaque fois qu'une hypokaliémie s'accompagne d'hypertension artérielle. L'aldostérone élevée contrastant avec une rénine plasmatique basse fait le diagnostic.
On observe enfin des hypokaliémies par hyperkaliurèse au cours des polyuries osmotiques, des reprises de diurèse lors des insuffisances rénales aiguës, dans les anastomoses urétéro-digestives (associées alors à une acidose hyperchlorémique) et les néphrites interstitielles avec pertes de sel.
En cas de pertes urinaires, la kaliurèse est élevée, au-dessus de 20 mmol/24 h.

Hypokaliémies par transfert

Toutes les alcaloses métaboliques ou gazeuses peuvent entraîner une hypokaliémie par transfert. L'insuline favorise également l'entrée du potassium dans les cellules. Le risque d'hypokaliémie est donc important chez les diabétiques fortement hyperglycémiques traités par insuline.
Les autres hypokaliémies par transfert sont rares : paralysie périodique familiale de Westphall, paralysie périodique de l'hyperthyroïdie, intoxication par la chloroquine. La paralysie périodique familiale de Westphall se caractérise par des accès de paralysie de plusieurs heures, frappant les membres (rarement les muscles respiratoires), parfois déclenchés par la prise de glucides et une hypokaliémie < 3 mmol/L. Les accès sont espacés par la prise de potassium ou d'acétazolamide.
Les carences d'apports ne s'observent guère que chez les grands alcooliques et au cours de l'anorexie mentale.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DES BICARBONATES PLASMATIQUES

POUR MÉMOIRE

Les bicarbonates plasmatiques (HCO_3), l'un des deux principaux composants de la colonne des anions de l'ionogramme sanguin, constituent le tampon le plus important du secteur extracellulaire. Ils se combinent aux ions hydrogène pour former de l'acide carbonique (H_2CO_3) susceptible de se dissocier pour donner du dioxyde de carbone (CO_2) et de l'eau. Ils se comportent comme une éponge capable d'absorber puis d'éliminer les ions H^+. Le dosage des bicarbonates permet de reconnaître les troubles de l'équilibre acide-base d'origine métabolique.

Bicarbonates plasmatiques : valeurs usuelles

22 à 26 mmol/L (ou mEq/L).

CLINIQUE

Augmentation des bicarbonates plasmatiques (alcaloses métaboliques)

L'augmentation des bicarbonates traduit le plus souvent une alcalose métabolique, définie par l'élévation simultanée du pH > 7,42 et des bicarbonates plasmatiques > 26 mmol/L.

Elle est rarement symptomatique, décelée ordinairement par la lecture d'un ionogramme demandé systématiquement.

Les causes habituelles de l'alcalose métabolique sont d'une part les vomissements et les aspirations gastriques, d'autre part la prise de diurétiques chlorurétiques.

Les vomissements d'HCl^- entraînent une perte d'acide chlorhydrique (Hcl). Cette dernière est équivalente à un apport de bicarbonates (du CO_3H^- étant produit du côté sanguin par les cellules gastriques). Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide) ou thiazidiques (hydrochlorothiazide) augmentent la réabsorption des bicarbonates dont la concentration augmente dans le plasma.

Rarement, l'alcalose métabolique traduit un hyperminéralocorticisme : hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, Cushing, hyper-réninémie (*cf.* aldostérone, p. 44 et cortisol, p. 99).

Diminution des bicarbonates plasmatiques (acidoses métaboliques)

L'acidose métabolique est définie par la baisse simultanée du pH < 7,38 et des bicarbonates plasmatiques < 22 mmol/L.

Le signe clinique le plus habituel de l'acidose métabolique est la « dyspnée » de Kussmaul, une hyperventilation *sine materia*, qui n'échappe pas à un examinateur averti. La gazométrie en mettant en évidence une diminution de la $PaCO_2$ la confirme ainsi que le caractère métabolique de l'acidose.

L'acidose métabolique peut être due soit à une surcharge acide (un excès d'ions H^+), soit à une perte de bicarbonates (digestive ou rénale). Pour distinguer ces deux situations, il est classique de calculer le « trou anionique » (TA) ou différence entre les cations et les anions dosés : $Na^+ + K^+$ ($HCO_3 + Cl^-$). La valeur normale du TA est de 16 mmol/L (140 + 4) – (104 + 24) = 16. Le trou anionique n'a pas de réalité physiologique. C'est un instrument de classification qui contribue au diagnostic, même si la cause d'une acidose métabolique est souvent rendue évidente par le contexte clinique.

Acidoses par surcharges acides (trou anionique élevé, > 16 mmol/L)

Dans ces acidoses s'accumulent dans l'organisme des ions H^+ qui « consomment » des tampons bicarbonates ainsi que des anions non chlorés généralement indosés ; le trou anionique est élevé. Les principales causes d'acidose métabolique avec trou anionique élevé sont des urgences hospitalières :

- acidose lactique habituellement liée à un choc, à une hypoxémie ;
- acidocétose du diabète, de l'alcool ou du jeûne,
- insuffisance rénale aiguë ;
- intoxications au salicylate, à l'éthylène glycol.

Au cabinet dentaire, les seules acidoses à trou anionique élevé rencontrées sont liées à une insuffisance rénale chronique (IRC).

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, la diminution de la filtration glomérulaire augmente les anions indosés du plasma (sulfates, phosphates), ce qui augmente le trou anionique. Il se produit en outre une diminution de la production d'ammoniac à peu près proportionnelle à la réduction néphronique ce qui obère l'élimination urinaire des ions H^+.

La baisse des bicarbonates est longtemps modérée dans l'IRC se situant autour de 16–18 mmol/L avec une chlorémie et une kaliémie proches de la normale. Ceci est dû au tamponnement des ions H^+ par les tissus osseux qui fixent les ions H^+ sous forme de phosphates et libèrent du carbonate de calcium. Ce mécanisme favorise la déminéralisation osseuse, composant habituel, (avec l'hyperparathyroïdie secondaire), de l'ostéodystrophie rénale.

Acidoses par pertes de bicarbonates (trou anionique normal < 16 mmol/L)

Lorsque l'acidose est liée à des pertes de bicarbonates, ceux-ci sont remplacés par du chlore dans la colonne des anions. Le trou anionique reste normal et cette forme d'acidose métabolique est dite « hyperchlorémique ».

Causes digestives

La perte de bicarbonates peut être digestive. Les sécrétions pancréatiques, biliaires et de l'intestin grêle, riches en bicarbonates, sont normalement réabsorbées par le côlon, et l'excrétion fécale de bicarbonates est normalement nulle. Il n'en est plus de même en cas de diarrhée aiguë importante ou chronique due par exemple à une maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

Acidoses tubulaires rénales

La perte de bicarbonates peut être rénale due à une insuffisance de la réabsorption des bicarbonates ou une diminution de leur régénération. Ces anomalies sont

regroupées sous le terme d'acidose tubulaire rénale, diagnostic à évoquer chez tout patient ayant une acidose métabolique à trou anionique normal sans explication clinique évidente et dont le pH urinaire, mesuré à la bandelette, est élevé (> 5,5) en dépit de l'acidose.
Chez l'enfant, l'acidose tubulaire rénale est généralement constitutionnelle, s'observant souvent dans le cadre d'un syndrome de Fanconi (glycosurie normoglycémique, aminoacidurie, hyperphosphaturie).
Chez l'adulte, elle se rencontre dans les myélomes avec excrétion de chaînes légères, dans les maladies auto-immunes avec hyper-immunoglobulinémie, les néphrites interstitielles chroniques, l'amylose rénale.
On en distingue plusieurs types dont le diagnostic est fait au moyen d'épreuves d'acidification urinaire.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU CALCIUM SANGUIN

POUR MÉMOIRE

Le calcium plasmatique ne représente qu'une fraction minime du capital calcique car la quasi-totalité (99 %) du calcium se trouve dans le squelette. Mais il intervient comme effecteur de nombreuses enzymes et, à ce titre, joue un rôle important dans l'automatisme cardiaque, la contraction des muscles lisses et striés, la conduction nerveuse. Le maintien de la calcémie dans les zones étroites de la normalité résulte du jeu conjugué de trois hormones : la vitamine D, la parathormone et la calcitonine.

Calcium (sang) : valeurs usuelles

- 2,20 à 2,60 mmol/L (90 à 105 mg/L).
- Facteurs de conversion : mg/L × 0,025 = mmol/L *et* mmol/L × 40 = mg/L.
- L'interprétation de la calcémie doit tenir compte de l'albuminémie, car une partie du calcium plasmatique est liée aux protéines plasmatiques (forme dite non diffusible ou non ultrafiltrable). Une variation de 10 g d'albumine autour de 40 g/L fait varier la concentration calcique de 0,2 mmol/L.
- Calcémie corrigée (mg/L) = calcémie (mg/L) + [40 – albuminémie (g/L)]

CLINIQUE

Hypercalcémies (calcémie > 105 mg/L ou 2,60 mmol/L)

L'hypercalcémie reste habituellement asymptomatique, de sorte que nombre d'hypercalcémies sont découvertes fortuitement. Au-delà de 3 mmol/L, une asthénie, des nausées, une polyurie peuvent apparaître et l'hypercalcémie peut provoquer des troubles du rythme, un arrêt cardiaque. Une hypercalcémie supérieure à 3 mmol/L (120 mg/L) est une urgence.

Les causes d'hypercalcémie sont multiples (plus d'une vingtaine) mais les deux principales sont les cancers osseux et l'hyperparathyroïdie (90 % des cas).

Cancers

Les hypercalcémies néoplasiques posent peu de problèmes de diagnostic car, lorsqu'elles surviennent, le cancer est généralement connu.

Elles sont dues à des métastases ostéolytiques bien visibles sur les radiographies ou les scintigraphies. Le cancer en cause est un cancer du sein dans la moitié des cas, un cancer bronchique épidermoïde, un cancer de la prostate, du corps thyroïde ou du rein dans les autres. Le myélome multiple se complique une fois sur trois d'une hypercalcémie de mauvais pronostic.

Il est plus difficile de reconnaître les « hypercalcémies humorales des cancers » (HHC) où la tumeur (bronchique, ORL, ou du col utérin ou lymphomateuse), sécrète une substance ostéolytique reproduisant les effets de l'hormone parathyroïdienne : hypophosphorémie, élévation marquée des phosphatases alcalines, très forte hypercalcémie. Signe fondamental, la PTH est basse adaptée à l'hypercalcémie au contraire de l'hyperparathyroïdie primaire.

Hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie primaire frappe deux fois plus les femmes que les hommes, entre 45 et 65 ans. Elle est due dans 85 % des cas à un adénome bénin d'une seule glande, dans 1 % des cas à un cancer parathyroïdien.

Elle est rarement évoquée devant une lithiase calcique, une ostéite fibrokystique, des ulcères gastroduodénaux récidivants. Le plus souvent, c'est une découverte d'examen systématique.

La parathormone est élevée > 50 pg/mL, inappropriée à l'hypercalcémie.

Une hypophosphatémie inférieure à 0,9 mmol/L (27 mg/L) est habituelle, due à la diminution de la réabsorption rénale du phosphore. Il est parfois noté une acidose hyperchlorémique (absente dans les autres causes d'hypercalcémie) ainsi qu'une augmentation des marqueurs du remodelage osseux (phosphatases alcalines). La calciurie est normale ou élevée > 150 mg /24 h ce qui exclut une hypercalcémie hypocalciurique familiale.

Autres causes d'hypercalcémies

Après ces deux causes principales, cancers et hyperparathyroïdie primaire, viennent les granulomatoses et notamment la sarcoïdose, où l'hypercalcémie est due à une hyperabsorption calcique par formation anormale, dans le granulome, de calcitriol (1-25-hydroxy-cholécalciférol), dosable dans le sang (*cf.* vitamine D p. 146).
Les autres causes sont plus rares (10 %) : immobilisation prolongée, thyrotoxicose, hypervitaminose D, syndrome des buveurs de lait et d'alcalins.

Hypocalcémies (calcémie < 90 mg/L ou 2,20 mmol/L)

L'hypocalcémie peut se manifester par des crises de tétanie chez l'enfant, des picotements du pourtour de la bouche chez l'adulte. Ses deux risques sont les troubles du rythme cardiaque et le spasme laryngé.
Elle reconnaît trois causes : l'insuffisance rénale chronique, le déficit en vitamine D et l'hypoparathyroïdie.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

L'IRC est la cause la plus habituelle d'hypocalcémie. Elle est due à l'hyperphosphorémie et à la diminution de la production de calcitriol. Elle provoque une hyperparathyroïdie secondaire délétère, qui tend à la corriger (*cf.* p. 147).

Hypovitaminose D

Le déficit en vitamine D est également une cause fréquente d'hypocalcémie. Il peut s'agir :

- d'une carence d'apport à la suite d'un déficit d'exposition solaire ou d'une malabsorption, réalisant, lorsque la carence est importante, un rachitisme chez le nourrisson, une ostéomalacie chez l'adulte ;
- d'une absence de transformation de la vitamine D (cholécalciférol) en son métabolite actif le 1-25-dihydroxycholécalciférol, dans l'insuffisance rénale chronique comme on vient de l'indiquer.

Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie est beaucoup plus rare que les deux causes précédentes. Parfois due à l'ablation malencontreuse des parathyroïdes au cours d'une thyroïdectomie, elle peut aussi être idiopathique associée à une maladie auto-immune polyglandulaire, ou secondaire à une hémochromatose. L'hypocalcémie est profonde, la phosphorémie élevée, la PTH basse ou subnormale.
Les hypomagnésémies sévères (< 0,4 mmol/L), de l'alcoolisme chronique et des malabsorptions, s'accompagnent d'une diminution de sécrétion de PTH et d'une résistance à l'action de l'hormone dont le mécanisme est mal connu.

Points clés

- Hypercalcémie :
 - avec hyperphosphorémie, il s'agit soit d'une insuffisance rénale et, dans ce cas, la créatininémie est élevée, soit d'une hypoparathyroïdie (beaucoup plus rare) et, dans ce cas, la créatininémie est normale ;
 - avec hypophosphorémie <1 mmol/L, il s'agit d'une carence en vitamine D.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DU PHOSPHORE SANGUIN

POUR MÉMOIRE

Absorbé par l'intestin, éliminé par le rein en mêmes quantités, le phosphore participe aux processus énergétiques de phosphorylation (ATP) et aux processus d'information hormonale (AMPc). Comme le calcium, il est stocké dans les os. Dans le sang, la concentration du phosphore inorganique, distinct du phosphore lié à des molécules organiques comme l'ATP et dosé sous le nom de phosphates, est faible, de l'ordre de 1 mmol/L.

Elle est régulée par la PTH qui diminue la réabsorption tubulaire du phosphore (donc augmente son élimination urinaire).

Le plus souvent calcémie et phosphorémie évoluent en sens inverse : le phosphore augmente quand la calcémie diminue et inversement.

Phospore (sang) : valeurs usuelles

- Adulte : 0,80 à 1,60 mmol/L (25 à 50 mg/L).
- Valeurs plus élevées chez l'enfant.
- Nourrisson : 1,6 à 2,2 mmol/L (50 à 70 mg/L).
- Facteurs de conversion : mg × 0,032 = mmol *et* mmol × 31 = mg.

CLINIQUE

Hyperphosphatémie (phosphore > 1,60 mmol/L ou 50 mg/L)

Hyperphosphatémie aiguë

Une hyperphosphatémie aiguë peut être due au transfert du phosphore des cellules vers le secteur extracellulaire, au cours de chimiothérapies très cytolytiques, de rhabdomyolyses, de grandes hémolyses ou en cas d'ostéolyses métastatiques étendues.

Insuffisance rénale

La cause de loin la plus fréquente de l'hyperphophatémie est l'insuffisance rénale chronique. Elle s'accompagne d'une hypocalcémie et d'une hypercalciurie. L'hyperphosphatémie est une manifestation tardive de l'insuffisance rénale chronique car la rétention phosphatée induit précocement une hyperparathyroïdie secondaire qui, en diminuant la réabsorption tubulaire du phosphore, maintient une concentration plasmatique normale en phosphates tant que la clairance de la créatinine reste au-dessus de 20–25 mL/min.

Les phosphates sont difficiles à éliminer par dialyse. Au stade terminal de l'IRC, l'hyperphosphorémie expose aux précipitations calciques dans les tissus mous, source de prurits (secondaires aux dépôts sous-cutanés), de calcifications cardiovasculaires. L'hypocalcémie secondaire à la précipitation de phosphates de calcium peut entraîner crampes musculaires et tétanie.

Hypoparathyroïdie

Dans l'hypoparathyroïdie, qu'elle soit chirurgicale ou idiopathique, associée à une maladie auto-immune, le déficit hormonal augmente la réabsorption tubulaire de phosphate et la concentration plasmatique de phosphates.

Toutefois la phosphatémie excède rarement 1,8 mmol/L (55 mg/L) chez l'adulte. Elle s'accompagne d'une hypocalcémie et d'une hypocalciurie. La PTH est effondrée.

Hypophosphatémie (phosphore < 0,8 mmol/L)

Hypophosphatémie aiguë

Des hypophosphorémies aiguës s'observent dans les services de réanimation lorsque des apports glucidiques importants d'insuline ou de glucose favorisent la pénétration cellulaire du phosphore. Ceci survient chez les patients dénutris et alcooliques rechargés en glucides, chez des patients traités pour acidocétose diabétique ou recevant une alimentation parentérale.

L'alcoolisme aigu, les brûlures étendues, en provoquant des pertes de phosphore urinaires (alcool) ou cutanées (brûlures), sont également la cause d'hypophosphatémies aiguës.

Hypophosphatémie avec calcémie augmentée

Une hypophosphatémie est inconstamment retrouvée dans l'hyperparathyroïdie qui augmente l'excrétion urinaire du phosphore par diminution de sa réabsorption tubulaire. L'hypophosphatémie s'accompagne ici d'une hypercalcémie. Toute hyperparathyroïdie, due à un adénome parathyroïdien (PTH très élevée) ou secondaire à la sécrétion de PTHrp par un cancer (PTH effondrée), peut provoquer une hypophosphatémie.

Hypophosphatémie avec calcémie diminuée

L'hypophosphorémie peut être importante au cours des insuffisances ou carences en vitamine D (qu'elles soient dues à un défaut de production de vitamine D ou à une malabsorption). La diminution de l'absorption intestinale du calcium produit une hyperparathyroïdie réactionnelle qui augmente l'excrétion urinaire de phosphates. L'hypophosphatémie s'accompagne donc d'une hypocalcémie. La vitamine D est < 30 ng/mL. La PTH peut être très élevée.

Hypophosphatémie avec calcémie normale

Plusieurs syndromes rares sont caractérisés par une fuite urinaire de phosphate isolée aboutissant à une hypophosphatémie et responsables de rachitisme chez l'enfant, d'ostéomalacie chez l'adulte (mais sans hypocalcémie à la différence du déficit en vitamine D).

L'un des plus connus est le rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique familial (RVHF) à transmission autosomique dominante liée à l'X. Dans sa forme complète, chez le garçon, il associe un défaut de croissance, des anomalies des membres inférieurs, une hypophosphatémie. La 25-OH-D3 et la 1-21-OH_2-D3 sont normales de façon inadaptée.

Le syndrome de Fanconi, familial chez l'enfant ou secondaire à un myélome multiple à chaînes légères chez l'adulte, réalise également un diabète phosphaté avec hypophosphatémie et calcémie normale.

INTERPRÉTER UN DOSAGE DE MAGNÉSIUM

POUR MÉMOIRE

Le magnésium (Mg^{++}) est un cation intracellulaire surtout présent dans l'os (65 % du Mg^{++}). Seul 1 % du capital magnésien circule dans le sang en partie sous forme ionisée, en partie lié aux protéines. La magnésémie résulte d'un équilibre entre les apports alimentaires et les excrétions urinaires et fécales. Elle est un reflet très imparfait du stock de magnésium, pouvant rester normale lors de déplétions importantes. Le dosage du magnésium érythrocytaire (trois fois plus élevé que dans le plasma) essaie de palier cet inconvénient. Il postule que les variations de la concentration dans les hématies sont parallèles à celles des autres cellules de l'organisme.

Magnésium plasmatique et érythrocytaire : valeurs usuelles

- Plasma : 18 à 22 mg/L, soit 0,75 à 0,95 mmol/L (1,5 à 1,9 mEq/L).
- Hématies : 50 à 75 mg/L, soit 2 à 3 mmol/L.
- Facteurs de conversion : mg × 0,041 = mmol *et* mmol × 24,3 = mg.

CLINIQUE

Hypermagnésémie ($Mg^{++} > 1,2$ mmol/L)

Cette situation très peu fréquente s'observe lorsque la fonction rénale est altérée et/ou lorsqu'une charge très importante en magnésium est administrée soit par voie orale (prise de grandes quantités de laxatifs ou d'anti-acides contenant du magnésium), soit par voie intraveineuse (traitement de l'éclampsie).
Une hypermagnésémie modérée est habituelle dans l'insuffisance rénale chronique, facilement corrigée par la dialyse.
La plupart des hypermagnésémies sont asymptomatiques et ne sont dangereuses que lorsque la magnésémie dépasse 2 mmol/L (48 mg/L).

Hypomagnésémie ($Mg^{++} < 0,7$ mmol/L)

L'hypomagnésémie peut résulter :

- d'une carence d'apport si l'on néglige d'apporter cet ion au cours des alimentations parentérales prolongées ;
- de pertes digestives : diarrhées chroniques, malabsorptions, résections grêliques ;
- de pertes urinaires dues à des traitements prolongés par des diurétiques à fortes doses.

L'alcoolisme est peut-être la cause la plus fréquente de déficit magnésien. L'hypomagnésémie est fréquemment associée à une hypocalcémie ou une hypokaliémie. Une hypomagnésémie globulaire est fréquente dans la « spasmophilie » ; le lien entre cet état névrotique et le métabolisme du magnésium est inconnu et il n'y a pas lieu de doser le magnésium en cas de spasmophilie.

CHAPITRE

14

Risque hémorragique

PLAN DU CHAPITRE

- ÉVALUER LE RISQUE HÉMORRAGIQUE
- SCHÉMA DE LA COAGULATION
- EXPLORER L'HÉMOSTASE
- INTERPRÉTER UNE THROMBOPÉNIE
- INTERPRÉTER UN TEMPS DE CÉPHALINE ACTIVÉE (TCA)
- INTERPRÉTER UN RÉSULTAT D'INR *(INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO)*
- INTERPRÉTER UNE ACTIVITÉ ANTI-XA
- INTERPRÉTER UNE DIMINUTION DU FIBRINOGÈNE

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ÉVALUER LE RISQUE HÉMORRAGIQUE

Face au risque hémorragique, le chirurgien-dentiste peut être confronté à cinq situations différentes.

LA CLINIQUE NE RETIENT PAS DE RISQUE HÉMORRAGIQUE PARTICULIER

- L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédents hémorragiques traumatiques ou postopératoires, de traitements susceptibles d'interférer avec la coagulation, de syndromes hémorragiques dans la famille.
- L'examen clinique et l'examen radiologique confirment l'absence de facteurs susceptibles d'augmenter le risque hémorragique : âge avancé, délabrement dentaire, grand nombre d'extractions à réaliser.

Lorsque la clinique ne révèle pas de risque hémorragique particulier, il n'est pas nécessaire de demander un bilan d'hémostase avant d'opérer.

LE PATIENT EST HÉMOPHILE OU SOUFFRE D'UNE MALADIE DE WILLEBRAND

Dans ce cas, il est recommandé de se rapprocher du centre qui suit le patient. Le centre prescrira un traitement péri-opératoire comportant des injections de concentrés antihémophiliques ou de facteur Willebrand, éventuellement (en cas d'hémophilie A modérée ou de Willebrand) de la desmopressine (DDAVP, Minirin®) en IV ou par voie nasale (Octrim Spray®).

Le diagnostic d'hémophilie ou de maladie de Willebrand repose sur le temps de céphaline activée (TCA), *cf.* p. 216.

LE PATIENT EST TRAITÉ PAR UN ANTICOAGULANT PAR VOIE ORALE

- Les anticoagulants par voie orale ou antivitamine K (AVK) inhibent les facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Ils comprennent la Coumadine®, le Sintrom®, le Préviscan®.
- Les AVK sont indiqués dans le traitement des phlébites et embolies pulmonaires, de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, ou en cas d'anomalies ou de prothèse des valves cardiaques.
- Ces médicaments augmentent fortement le risque hémorragique et ce risque persiste une semaine environ après l'arrêt du traitement. Mais tout arrêt des AVK, même durant une courte durée, augmente le risque cardiovasculaire exposant à

des complications susceptibles d'être mortelles. Aussi est-il recommandé actuellement de ne pas les arrêter en cas d'interventions de chirurgie buccale, parodontale ou implantaire (sous réserve de la coopération du patient et de la proximité d'une structure hospitalière capable de le prendre rapidement en charge).

L'activité des AVK est mesurée par l'INR qui est une variante du taux de prothrombine. Un acte de chirurgie buccale est possible chez un patient traité par AVK si la valeur de l'INR, vérifiée 24 h avant, est stable et inférieure à 4. Lorsqu'elle est comprise entre 3 et 4 il est plus prudent de réaliser l'acte prévu en milieu hospitalier.

LE PATIENT EST TRAITÉ PAR DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

- Les agents antiplaquettaires (AAP) qui inhibent l'activation et l'agrégation plaquettaire comprennent :
 - l'aspirine sous ses diverses formes ;
 - les thiénopyridines : ticlopidine (Ticlid®) et clopidogrel (Plavix®) ;
 - le dipyridamole (Persantine®) et l'Asasantine LP® (association d'aspirine et de persantine).
- Les AAP sont utilisés pour prévenir les récidives après un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde), ou un accident vasculaire cérébral, pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux ou coronariens chez les patients souffrant d'athérosclérose ou atteints d'hyperplaquettose.
- Ils augmentent modérément le risque hémorragique et ce risque persiste pendant 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement. Mais tout arrêt des APP, même durant une courte durée, augmente le risque cardiovasculaire exposant à des complications susceptibles d'être mortelles. Aussi est-il admis actuellement qu'ils ne contre-indiquent ni les soins dentaires, ni la chirurgie buccale parodontale ou implantaire.

Il n'y a pas d'examen biologique susceptible d'évaluer correctement le risque de saignement chez les patients traités par un agent antiplaquettaire.

LE PATIENT EST TRAITÉ PAR UNE HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) AFIN DE PRÉVENIR UNE THROMBOSE VEINEUSE

Les HBPM comprennent : la réviparine (Clivarine®), la daltéparine (Fragmine®), la nadroparine (Fraxiparine®), la tinzaparine (Innohep®), l'énoxaparine (Lovenox®), la nadroparine (Fraxodi®). Ces traitements préventifs ne contre-indiquent pas la chirurgie buccale ou odontologique.

L'activité anti-Xa évalue l'activité anticoagulante des HBPM. Mais il n'y a lieu de mesurer l'activité anti-Xa que chez les grands obèses ou les insuffisants rénaux. Les valeurs à retenir dépendent de l'anticoagulant utilisé. Consulter le Vidal *pour le connaître.*
Un contrôle bi-hebdomadaire du nombre des plaquettes est toujours nécessaire afin de prévenir la redoutable thrombopénie héparinique. Le nombre normal de plaquettes est compris entre 150 et 400 giga/L.

SCHÉMA DE LA COAGULATION (figure 14.1)

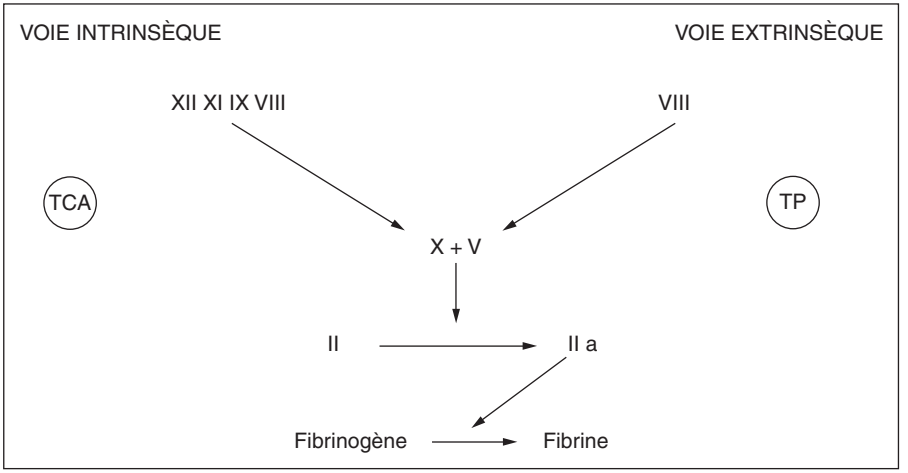


Figure 14.1
Schéma de la coagulation

EXPLORER L'HÉMOSTASE

L'hémostase comprend trois temps simultanés et indépendants : un temps vasculaire, un temps plaquettaire et un temps plasmatique. Les deux premiers constituent l'hémostase primaire, le dernier la coagulation proprement dite.
Le premier temps, très bref, consiste en une vasoconstriction. Le second temps aboutit à la formation d'un clou plaquettaire qui comble la brèche vasculaire. La coagulation est une activation en cascade de facteurs plasmatiques présents dans le sang à l'état inactifs, produits pour la plupart par le foie, certains en présence de vitamine K. La coagulation a pour résultat la formation d'un caillot par transformation du fibrinogène en fibrine.

L'hémostase primaire est explorée en routine par la numération des plaquettes sanguines. Classiquement, elle est également explorée par le temps de saignement (TS). En réalité, le TS est un examen peu sensible, peu reproductible, peu prédictif du risque hémorragique. Il n'est pas pratiqué en première intention, mais réservé à l'étude de syndromes hémorragiques sans anomalie de la coagulation (TP et TCA normaux) ou diminution du nombre des plaquettes. Un allongement du TS oriente alors vers une anomalie de l'hémostase primaire à explorer en milieu spécialisé.
En pratique courante, l'hémostase s'explore au moyen de trois tests simples : la numération plaquettaire, le temps de Quick ou temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA).

Valeurs normales d'un bilan d'hémostase

- plaquettes : 150 à 450 G/L ;
- temps de prothrombine (ou de Quick) > 70 secondes, exprimé en taux de prothrombine : 75 à 100 % ;
- temps de céphaline activée : < temps du témoin + 10 secondes (temps du témoin : environ 32 secondes).

La numération des plaquettes permet de détecter les thrombopénies qui, lorsqu'elles sont profondes, < 50 giga/L, font courir le risque d'hémorragies.
En l'absence de traitement par les antivitamines K, un allongement spontané du temps de prothrombine (diminution du taux de prothrombine) est le signe d'une affection hépatobiliaire : cholestase (rétention biliaire), insuffisance hépatique.
Un allongement du TCA peut être la conséquence d'un :

- traitement anticoagulant par de l'héparine, héparine standard essentiellement mais aussi (bien qu'à un moindre degré) héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Dans ce cas, le temps de thrombine est allongé ;
- déficit constitutionnel en l'un des facteurs de la coagulation qu'il explore (XII, XI, IX, VIII, X, V, II et I) : le TCA est alors corrigé par l'adjonction de plasma témoin ;
- anticoagulant circulant : dans ce cas, le TCA n'est pas corrigé par l'adjonction de plasma témoin.

INTERPRÉTER UNE THROMBOPÉNIE

Une diminution du nombre des plaquettes peut entraîner des hémorragies graves. Tous les patients ne saignent pas, mais il est indispensable d'identifier le risque hémorragique et de préciser si possible la cause de la thrombopénie.

Plaquettes : valeurs usuelles

150 à 400 000 plaquettes/µL, soit 150 à 400 × 10^9/L ou 150 à 400 G/L.
Les thrombopénies sont définies par un nombre de plaquettes inférieur à 150 000 plaquettes/µL (< 150 giga/L).

ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE EN CAS DE THROMBO-PÉNIE

Il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont supérieures à 50 giga/L sauf s'il existe une thrombopathie associée (généralement acquise par médicaments : aspirine, ticlopidine, AINS, insuffisance rénale).
Le risque hémorragique d'une thrombopénie < 50 giga/L est important (mortalité d'environ 5 %). Il est encore majoré si :

- le patient reçoit des anticoagulants ou des antiagrégants ;
- l'examen montre un purpura muqueux (bulles buccales) ;
- la thrombopénie a une origine centrale.

Une thrombopénie < 50 giga/L contre-indique les actes d'odontostomatologie, les injections IM.
Des hémorragies cutanéomuqueuses sont habituelles lorsque la thrombopénie est inférieure à 30 giga/L.
L'hospitalisation s'impose pour toute thrombopénie inférieure à 20 giga/L.

Remarque

Certaines situations de thrombopénie, comme le syndrome des antiphospholipides et les thrombopénies induites par l'héparine, sont associées à un risque thrombotique et non pas hémorragique.

RECHERCHE DE LA CAUSE DE LA THROMBOPÉNIE

Les causes des thrombopénies sont nombreuses. Les reconnaître est affaire de spécialiste. Ne seront donc citées ici que les plus fréquentes, susceptibles d'être observées au cabinet dentaire.

Thrombopénies périphériques

Les thrombopénies sont dites périphériques lorsqu'elles sont dues à une destruction de plaquettes. Dans ce cas la moelle osseuse, recueillie par ponction sternale, est normale et riche en mégacaryocytes.

Thrombopénie à l'héparine

La première cause de thrombopénie à évoquer est la thrombopénie due à l'héparine. Elle peut être observée avec toutes les héparines mais est plus fréquente avec l'héparine non fractionnée. Les thrombopénies dues à l'héparine sont de deux types :

- les unes sont précoces, avant le 5e jour, modérées (entre 100 et 150 000), transitoires, bénignes dues à une agrégation plaquettaire non immune ;
- les autres sont retardées (entre le 5e et le 16e jour, durables, dues à un mécanisme immuno-allergique – ac. antiplaquettes héparine dépendant), très graves car elles se compliquent de thromboses artérielles et veineuses pouvant être mortelles (alors que les complications hémorragiques sont rares).

Toutes deux impliquent l'arrêt immédiat de l'héparine.

Thrombopénies médicamenteuses

Les thrombopénies périphériques sont souvent médicamenteuses dues à un conflit immunitaire dont la plaquette est le siège et qui la détruit. Ce sont des thrombopénies brutales peu après le début du traitement ou lors d'une reprise de celui-ci. L'anticorps est présent dans le sérum, actif sur les plaquettes normales en présence du médicament. Elles guérissent avec l'arrêt du traitement.

Thrombopénies infectieuses

- Chez l'enfant, il est fréquent que des thrombopénies modérées compliquent les infections virales. Elles apparaissent 1 ou 2 semaines après l'infection (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle ; infection à CMI, à parvovirus) et régressent spontanément.
- Chez l'adulte, des thrombopénies accompagnent parfois la primo-infection à EBV (mononucléose infectieuse), les infections à CMV ou à VIH (cause fréquente chez l'adulte jeune), les hépatites. Une thrombopénie est habituelle au cours des accès palustres.

Alcool et cirrhose

La thrombopénie est fréquente au cours des intoxications alcooliques aiguës. Elle peut être aussi due à un hypersplénisme. La rate séquestre à l'état normal environ 1/3 des plaquettes de l'organisme. Toute hypertrophie (splénomégalie) augmente cette capitation. La thrombopénie de l'hypersplénisme est modérée (> 50 giga/L) et s'associe à une leucopénie et une anémie (Hb < 10 g/dL). La splénomégalie est bien mise en évidence par l'échographie. La première cause d'hypersplénisme est l'hypertension portale.

Purpura thrombopénique « idiopathique »

- Le purpura thrombopénique « idiopathique » (PTI) s'observe surtout chez l'enfant entre 2 et 8 ans et chez la femme entre 20 et 40 ans. C'est la plus fréquente des thrombopénies acquises. Il se traduit ordinairement par un purpura mais pas nécessairement (découverte de numération systématique).

- La thrombopénie, de degré variable, est isolée sans aucune atteinte des autres lignées cellulaires. Le myélogramme montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes.
- Un PTI tantôt guérit en quelques semaines – surtout chez l'enfant – tantôt évolue vers la chronicité persistant au-delà de 6 mois – surtout chez l'adulte. Le risque majeur est celui d'hémorragie cérébroméningée. La plupart des PTI sont auto-immuns (équivalents pour les plaquettes des anémies hémolytiques auto-immunes)

Thrombopénies centrales

- L'origine centrale d'une thrombopénie est suspectée lorsqu'elle co-existe avec une atteinte des autres lignées hématopoïétiques. Lorsque la thrombopénie est centrale, la moelle recueillie par ponction sternale montre une diminution ou une disparition des mégacaryocytes.
- Les principales causes sont les hémopathies malignes, les aplasies, les envahissements par des cellules métastatiques. Une biopsie ostéomédullaire est souvent utile (confirme la rareté en mégacaryocytes, permet le diagnostic dans les aplasies, myélofibroses, cancers disséminés).

INTERPRÉTER UN TEMPS DE CÉPHALINE ACTIVÉE (TCA)

Le temps de céphaline activée (TCA) est le temps de coagulation d'un plasma déplaquetté (par centrifugation) auquel sont ajoutés de la céphaline (substitut des plaquettes) et de la silice micronisée qui est un activateur des facteurs de la phase contact de la coagulation (temps de céphaline avec activateur).
Il explore les facteurs plasmatiques de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation : facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et I. La mesure est effectuée par des appareils automatiques.

TCA : valeurs usuelles

- **L'activateur raccourcit le temps de coagulation de sorte que le TCA se situe habituellement autour de 32 secondes.**
- **Le temps du malade est comparé à celui d'un plasma témoin. Il doit rester inférieur à celui du témoin + 10 secondes.**

TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

La mesure du temps de céphaline activée est utilisée pour régler les traitements anticoagulants par l'héparine non fractionnée (HNF) « standard », moins utilisée actuellement que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

En perfusion continue ou par voie sous-cutanée, un traitement par l'héparine standard est réglée de façon à ce que le TCA du malade soit égal à 2 à 3 fois celui du témoin (consensus français).
Les HBPM ne nécessitent pas de contrôle particulier de l'hémostase sauf chez le sujet obèse ou l'insuffisant rénal. Dans ces derniers cas, l'activité anti-Xa est mesurée 3 à 6 heures après l'injection matinale (*cf.* p. 220).

ALLONGEMENTS SPONTANÉS DU TCA

Un allongement spontané du TCA de plus de 10 s par rapport au témoin, avec *temps de Quick normal* (autrement dit un allongement isolé du TCA) traduit soit un déficit en l'un des facteurs de la voie intrinsèque de la coagulation, soit l'existence d'un anticoagulant circulant.

Déficits de la voie intrinsèque

Hémophilies

Maladie héréditaire dont la transmission est récessive liée au sexe (elle ne s'exprime que chez les hommes et elle est transmise par les femmes qui sont conductrices mais non atteintes), l'hémophilie est due à un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B). Il y a environ 6000 hémophiles en France (80 % sont des hémophiles A).
La maladie se traduit par des hémorragies apparaissant à la suite de traumatismes minimes, dès la première année de vie, principalement des hémarthroses déformant les articulations et des hématomes potentiellement graves dans certaines localisations comme le plancher de la bouche (risque d'asphyxie), l'orbite ou le crâne. Les hémorragies secondaires à une chirurgie buccale ou odontalgique peuvent être très importantes.
Le temps de saignement et le temps de Quick sont normaux. L'allongement du TCA est corrigé par un plasma normal, ce qui montre qu'il n'y a pas d'anticoagulant circulant. Le facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) est effondré.
Selon la concentration de ce facteur, on distingue des hémophilies majeures (moins de 1 % de facteur hémophilique), modérées (entre 1 et 5 %) et mineures (5 à 25 %).
Avant d'opérer un patient hémophile, il est indispensable de prendre contact avec le centre qui le suit et où son dossier médical est conservé. Ainsi pourra être mis en place un traitement prophylactique par des perfusions de concentrés anti-hémophiliques, adapté à l'acte chirurgical projeté.

Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est due à un défaut génétique de la concentration, la structure ou la fonction du facteur Willebrand (VWF) qui est la protéine de transport du

facteur anti-hémophilique A (facteur VIII). Elle se traduit par des hémorragies essentiellement cutanéomuqueuses (ecchymose, épistaxis, gingivorragies, ménorragies), apparaissant d'autant plus tôt dans la vie que le déficit est profond. Le mode de transmission est autosomique, le plus souvent dominant.
Le TCA est allongé, mais, à la différence de l'hémophilie, le temps de saignement est également augmenté. Les temps de Quick, temps de thrombine et le fibrinogène sont normaux.
Le diagnostic est fondé sur le dosage fonctionnel du facteur Willebrand (activité cofacteur de la ristocétine), sur le dosage immunologique du facteur Willebrand et du facteur VIII (dont la diminution est variable) sur l'étude de la diminution de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine.
Les autres déficits de la voie intrinsèque sont exceptionnels. Seul le déficit en facteur XI (maladie de Rosenthal) est symptomatique. Le déficit en facteur XII n'entraîne aucune hémorragie même chirurgicale.

Présence d'un anticoagulant circulant

En l'absence de traitement par l'héparine ou de déficit congénital de la voie intrinsèque, un allongement du TCA évoque la présence d'un anticoagulant circulant (ACC). Dans ce cas, l'addition d'un plasma normal à celui du malade ne corrige pas l'allongement du TCA. Les ACC sont observés au cours de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé), des hépatites chroniques, de certains cancers. Ils n'entraînent pas d'hémorragies, mais constituent paradoxalement un risque accru de thromboses.

INTERPRÉTER UN RÉSULTAT D'INR *(INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO)*

POUR MÉMOIRE

La mesure du temps de Quick (ou taux de prothrombine ou TP) est utilisée pour adapter les traitements par les antivitamines K (AVK : Coumadine®, Préviscan®, Sintrom®) puisque trois des quatre facteurs de coagulation vitamine K dépendants que déprime ces anticoagulants oraux – le II, le VII, le X – sont mesurés par le TP.
Cette mesure dépend de la thromboplastine utilisée (généralement imposée par les fabricants d'automates mesurant le TP) et peut donc varier d'un laboratoire à l'autre. Pour harmoniser les résultats, un indice a été mis au point, appelé index de sensibilité international (ISI) qui compare la thromboplastine utilisée par le laboratoire avec une thromboplastine internationale étalon. L'ISI de la thromboplastine de référence est de 1. L'INR est le rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin (exprimés tous deux en secondes) élevé à la puissance ISI, selon la formule :

$$INR = (\text{temps du malade}/\text{temps du témoin})^{ISI}$$

L'INR compare donc, le TP d'un patient à celui d'un sujet ne recevant pas d'AVK. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1. Plus un patient traité par AVK est hypocoagulé, plus l'INR augmente et dépasse 1.
L'INR « cible » est la valeur d'INR à rechercher pour obtenir un traitement efficace.
Depuis 2003, l'INR est, en France, le seul test de surveillance réglementairement recommandé pour surveiller les traitements par les AVK.

INR : valeurs usuelles

- L'INR est de 1 lorsque, l'ISI étant de 1, le temps de Quick du malade égale celui du témoin.
- Chez un sujet non traité, l'INR se situe entre 0,8 et 1,2.
- Chez un patient traité par AVK, un INR inférieur à 2 indique une dose insuffisante. Un INR supérieur à 5 indique un risque hémorragique.

INTERPRÉTATION DE L'INR AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LES AVK

Les traitements par les AVK sont généralement débutés à une dose moyenne, de un comprimé par jour en une prise, le soir de préférence.
Les ajustements se font par un quart de comprimé (ou un demi-comprimé selon le médicament) en fonction des résultats des examens pratiqués 2 fois par semaine jusqu'à ce que l'INR « cible » soit obtenu à deux dosages consécutifs. Ils sont, ensuite, effectués toutes les semaines, puis tous les mois.
L'INR « cible » dépend de l'affection pour laquelle le traitement est prescrit. Dans la plupart des cas, il se situe entre 2 et 3. Dans quelques cas, il est plus élevé, compris entre 3 et 4,5, selon le tableau 14.1.

Tableau 14.1
INR "cible au cours des traitements par AVK"

Indications	INR
Traitement à la phase aiguë d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire Prévention des embolies systémiques en cas d'infarctus du myocarde, de cardiopathie valvulaire, d'arrêt cardiaque par fibrillation auriculaire Préventions primaire et secondaire des thromboses veineuses	2 à 3
Prothèses valvulaires mécaniques Embolies systémiques récidivantes Thrombose associée à des antiphospholipides	3 à 4,5

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'augmentation de l'INR qui ne doit pas dépasser 5.
L'arrêt ou la diminution des doses d'AVK entraîne un risque non négligeable de survenue d'une complication cardiovasculaire grave voire mortelle. C'est pourquoi, il est recommandé de pratiquer les interventions de chirurgie buccale, parodontale ou implantaire, sans interrompre le traitement par les AVK.
La valeur de l'INR doit être stable, vérifiée 24 h avant l'intervention, et inférieure à 4.
Il est recommandé de traiter en milieu hospitalier les patients dont l'INR est supérieure à 3 si l'acte prévu comporte un fort risque hémorragique.

INTERPRÉTER UNE ACTIVITÉ ANTI-XA

POUR MÉMOIRE

Le dosage de l'activité anti-Xa plasmatique permet d'évaluer le risque hémorragique que représente un traitement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou le danaparoïde (Orgaran®). ou un médicament possédant une activité anti-Xa spécifique comme le fondaparinux (Arixtra®).
L'activité anti-Xa est ordinairement mesurée par des tests chromogéniques automatisés. Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI)/mL pour les héparines de bas poids moléculaire, en µg de produit/mL pour le fondaparinux, en unités anti-Xa danaparoïde de sodium/mL pour le danaparoïde (indiqué en cas de thrombopénie ou d'antécédents de thrombopénie à l'héparine)

Valeurs recherchées au cours des traitements anticoagulants

- **Les valeurs attendues dépendent de l'anticoagulant utilisé et des indications ; il est prudent de consulter le *Vidal* à ce sujet.**
- **Pour un traitement curatif par une HBM, elles sont en général comprises entre 0,5 et 1 UI/mL. Elles se situent entre 0,2 et 0,4 unités/mL pour le danaparoïde.**

CLINIQUE

La mesure de l'activité anti-Xa est inutile au cours des traitements préventifs des thromboses par les HBPM. Il n'y a pas d'autre surveillance biologique à instaurer que la surveillance des plaquettes 2 fois par semaine, jusqu'au 21e jour.
Au cours des traitements curatifs par les HBPM, la mesure de l'activité anti-Xa peut être utile chez les obèses de plus de 90 kg, les grands dénutris (risque de surdosage), chez

les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 mL/mn et 60 mL/mn (les HPBM sont contre-indiquées lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30) ou en cas de syndrome hémorragique. Le prélèvement doit être réalisé au pic d'activité, soit 3 à 4 h après l'injection pour la plupart des HBPM, 4 à 6 h après l'injection pour Innohep® et Fraxodi®, 6 h après l'injection pour le danarapoïde.
Lors des traitements par les héparines non fractionnées (HNF), prescrites lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ou chez les patients susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement héparinique, la mesure de l'activité anti-Xa peut être préférée à celle du TCA pour régler l'héparinothérapie.

INTERPRÉTER UNE DIMINUTION DU FIBRINOGÈNE

POUR MÉMOIRE

Le fibrinogène (ou facteur I de la coagulation) est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène soluble se transforme en fibrine insoluble qui constitue la trame du caillot. Le fibrinogène s'élève dans toutes les inflammations. Il est consommé en cas de fibrinolyse réactionnelle.

Fibrinogène : valeurs usuelles

2 à 4 g/L.
La baisse du fibrinogène au-dessous de 1,50 g/L témoigne d'une :

- insuffisance hépatocellulaire ;
- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- fibrinogénolyse.

INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

L'insuffisance hépatocellulaire complique les hépatites virales, toxiques, alcooliques ou médicamenteuses et les cirrhoses. Elle est reconnue sur la baisse de la concentration de l'albumine plasmatique et l'allongement du temps de Quick (abaissement du taux de prothrombine ou TP).

Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée est due une activation subite de l'hémostase provoquant un envahissement massif de la microcirculation par des microthromboses. Il se produit alors une fibrinolyse réactionnelle destinée à contrôler l'hypercoagulation.

La consommation des facteurs de la coagulation entraîne des hémorragies diffuses, des ecchymoses en carte de géographie, souvent des nécroses ischémiques des membres et une oligo-anurie. C'est une urgence vitale observée en obstétrique après hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, mort fœtale *in utero*, au cours des septicémies à bacilles Gram (–) ou à méningocoques, des leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3). Le fibrinogène est très abaissé, inférieur à 1 g/L (indosable parfois). Les D-dimères sont élevés au-delà de 500 µg/L.
Au cours des CIVD, sont consommés des plaquettes, dont le nombre tombe au-dessous de 100 G/L, les facteurs V et VIII et, à un moindre degré, le facteur II, ce qui entraîne un allongement du temps de Quick. Le facteur VII + X est conservé.

FIBRINOGÉNOLYSE

La fibrinogénolyse primitive, beaucoup plus rare que la CIVD, se produit au décours de certaines interventions sur la prostate, l'utérus, et dans certains cancers de la prostate. Elle se traduit par des hémorragies importantes et diffuses.
La fibrinolyse entraîne outre un effondrement du fibrinogène, un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (< 1 h). Les plaquettes sont normales ; la diminution des facteurs V et VIII reste modérée. Les facteurs II et VII + X sont normaux. La concentration de D-dimères est normale.

471487 – (I) – (1) – CMM100 – N+PMS201

Elsevier Masson S.A.S.
62, rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt Légal : mai 2012
Composition : SPI

Imprimé en Pologne par Dimograf

This page intentionally left blank